

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Schölmerich

**Studien über Adipositas und Fettleber
als latent-diabetische Stoffwechselsituation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Heckmann
aus Ludwigshafen / Rhein

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Schölmerich

Studien über Adipositas und Fettleber als latent-diabetische Stoffwechselsituation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Heckmann
aus Ludwigshafen / Rheln

Mainz 1966

Dekan: Professor Dr. G. Korting
Referent: Professor Dr. B. Knick
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung

16. Februar 1966



Herrn Professor Dr. Knick schulde ich großen Dank für die Überlassung des Themas meiner Inaugural-Dissertation und für seine stets fürsorgliche Beratung und wissenschaftlich richtungsweisenden Ratschläge.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Lange (Institut für Med. Statistik und Dokumentation; Direktor: Prof. Dr. Dr. Koller), der mir auf dem Gebiet der medizinischen Statistik überaus wertvolle Hinweise gab.

Herrn Professor Dr. Schölmerich, Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik, danke ich für die Übernahme des Korreferates.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	Seite
A. Pathomorphose und Manifestationshäufigkeit bestimmter Krankheiten abhängig von Ernährung und Wohlstand	3
B. Die Koinzidenz bestimmter Krankheiten mit der Fettsucht	5
II. Hauptteil	
1. Teil: Beschreibung der untersuchten Krankheitsbilder	
A. Fettsucht	
1. Begriffsbestimmung und Einteilungsmöglichkeiten	10
2. Formelmäßiges Erfassen der Fettleibigkeit	11
3. Zur Pathogenese der Fettsucht	
a. Fettsucht als Bilanzproblem	14
b. Zentralnervöse Grundlagen	16
c. Humorale Grundlagen	17
d. Psychogene Grundlagen	19
e. Heredität	20
4. Fettsucht und Endokrinium	21
B. Diabetes mellitus	
1. Biochemie des Diabetes mellitus	29
2. Diabetes mellitus-Typen	
a. Juveniler Typ	33
b. Altersdiabetes	35
c. Prädiabetes und latenter Diabetes	39
3. Methoden zur Früherfassung des Diabetes mellitus	
a. Cortison-Glucosetoleranztest	44
b. Intravenöser Glucosetoleranztest	46
c. Intravenöser Tolbutamidtest	47
C. Fettleber	
1. Pathologische Anatomie der Fettleber	57
2. Pathogenese und Ätiologie der Fettleber	60
3. Zur Klinik der Fettleber	63
4. Folgeerscheinungen der Fettleber	
a. Akute Komplikationen	64
b. Fettleber-Zirrhose	65
5. Fettleber bei Diabetes mellitus	69
6. Fettleber bei Adipositas	73
2. Teil: Eigene Untersuchungen	
A. Mathematisch-statistische Methodik	
1. Das χ^2 -Verfahren	79
2. Methodik der Standardisierung	81
3. Kasuistische Untersuchungen	82
4. Zur Kritik der benutzten Gewichtsindices	83
B. Statistische Untersuchungen	
1. Beschreibung des untersuchten Krankenguts	85
2. Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Krankenguts	86

	Seite
3. Gewichtsverteilung des untersuchten Krankenguts	86
4. Aufschlüsselung des Fettleberkollektivs nach den histopathologischen Leberbefunden	87
5. Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Grad der Fettleber und Körperfülle	93
6. Ergebnisse der statistischen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Grad der Fettleber und Körperfülle	102
7. Auswertung des intravenösen Tolbutamidtests bei Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber und Stoffwechselgesunden	104
8. Untersuchung der das Ergebnis des Tolbutamidtests möglicherweise beeinflussenden Faktoren	108
9. Beziehung zwischen Fettlebergrad, Ausmaß der Fettleibigkeit und Tolbutamidtestergebnis	116
10. Zusammenfassung und Diskussion der statistischen Untersuchungen	127
C. Kasuistik	
1. Humorale Veränderungen bei Fettleibigen mit bioptisch gesicherter Fettleber	130
2. Humorale Veränderungen bei Fettleibigen ohne bioptisch gesicherte Fettleber	136
3. Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion bei Fettleibigen	140
D. Zusammenfassende Darstellung sämtlicher Untersuchungsergebnisse	143
III. Tabellen-Anhang	146
IV. Literaturverzeichnis	153

A. Pathomorphose und Manifestationshäufigkeit bestimmter Krankheiten abhängig von Ernährung und Wohlstand.

Es besteht heute kein Zweifel darüber, daß in Zeiten der Not bestimmte Krankheiten in ihrer Manifestationshäufigkeit merklich zurückgehen, während sie in Zeiten wachsenden materiellen Wohlstandes wieder an Bedeutung zunehmen. In gleicher Weise kommt es in Zeiten der Not und des Hungers zum Auftreten von anderen Krankheiten, vor denen man sich in saturierten Zeiten sicher glaubte. Zu dieser Problematik lieferten die beiden Weltkriege dieses Jahrhunderts in leider großer Zahl reiches Anschauungsmaterial.

Von solchen Betrachtungen geleitet, stellte HAMPERL (124) der geographischen Betrachtungsweise der Pathologie die "Lehre von den Krankheitsbewegungen im Laufe der Zeit" gegenüber und BERG (23) sprach vom "Panoramawandel" innerer Krankheiten. Belegt wurde diese Betrachtungsweise durch zahlreiche eindrucksvolle statistische Arbeiten über die Häufigkeit bestimmter Leitkrankheiten in Kriegs- und Nachkriegszeiten im Vergleich zu den vorausgegangenen und folgenden Normalzeiten.

Die seit Beginn unseres Jahrhunderts stetig absinkende Mortalität an Lungentuberkulose erfuhr sowohl im 1. als auch nach dem 2. Weltkrieg einen zeitlich begrenzten Wiederanstieg, wobei der Wiederanstieg nach dem 2. Weltkrieg geringer als im 1. Weltkrieg war, was auf die verbesserten therapeutischen Möglichkeiten zurückzuführen ist (177). WÜST (329) fand in seinem Sektionsgut aus den Jahren 1930-1949 eine Zunahme der Magenulcusfälle um 1,8% in den ersten Kriegsjahren (1940-1944) und eine stärkere Zunahme um 3,9% in den Jahren 1945-1949. Er führt die Zunahme in den ersten Kriegsjahren, in denen eine ausreichende Ernährung noch gewährleistet war auf die psychische Belastung der Menschen zurück, während er für die stärkere Zunahme in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren die quantitativ und qualitativ ungenügende Ernährung verantwortlich machte. Nicht weniger eindrucksvoll war die Abnahme des Diabetes mellitus während dieser Hungers- und Notzeiten. Während des ersten Weltkrieges fand v. NOORDEN (228) eine Abnahme der Diabetesmortalität in Preußen um beinahe die Hälfte der Vorkriegszeit; sie erreichte ihren Tiefpunkt 1918, um dann in den wirtschaftlich noch mageren Nachkriegsjahren nur allmählich wieder anzusteigen. Im zweiten Weltkrieg zeigte sich die gleiche Entwicklung. Besonders deutlich macht dies eine Arbeit von DANOPOULOS et al. (69) für Griechenland, das besonders unter der Hungersnot des Krieges litt. Sie zeigten, daß in Athen (1. Med. Klinik) die Diabeteshäufigkeit in den Jahren 1941-1944 von 15,5-27% bezogen auf die Gesamtzahl der internistischen Fälle der Vorkriegsjahre auf 2,6-5%.

bei gleicher Gesamtzahl der Fälle absank, um in den Nachkriegsjahren wieder schnell anzusteigen und 1950 mit 30% die Vorkriegszahlen zu überschreiten. MALMROS (209) fand eine ähnliche Abnahme der Diabetesmorbidity in den Hungerjahren des 1. und 2. Weltkrieges in Schweden. Es liegt nahe, das Absinken der Diabeteshäufigkeit im 1. und 2. Weltkrieg auf die Unterernährung zurückzuführen. In dem Maße wie die Tuberkulose im Laufe der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts ihre Bedeutung als Volkskrankheit in der gesamten zivilisierten westlichen Welt verloren hat, nimmt die Häufigkeit der "degenerativen Herz-Gefäßkrankheiten" auf dem Boden der Arteriosklerose, deren tödliche Folge in vielen Fällen der Herzinfarkt ist, in erschreckendem Umfang stetig zu. Den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Überernährung konnten STRÖM und JENSEN (289) eindringlich demonstrieren, indem sie fanden, daß 1940-1944 die Mortalitätskurve an Herz-Kreislaufferkrankungen parallel der Abnahme des jährlichen Fettverbrauchs der Bevölkerung Norwegens deutlich absank, um in den Nachkriegsjahren gemeinsam mit dem Fettverbrauch wieder auf Vorkriegswerte anzusteigen. BANSI et al. (17) zeigten, daß die Zahl der Herzinfarkte in den magersten Kriegs- und Hungerjahren stark absank, um 1946 mit 0,3% einen Tiefpunkt zu erreichen. Später in den Jahren des sich wieder einstellenden Wohlstandes nahm diese Zahl lawinengleich zu und erreichte schon 1952 die erschreckende Größe von 20,9%.

Der Zusammenhang dieser Zahlen mit der Über- bzw. Unterernährung der Bevölkerung wird durch eine Untersuchung von GROSSE-BROCKHOFF (115) deutlich. Er zeigte, daß die Gesamtzahl der Fettsüchtigen mit über 10% Übergewicht von einem Anteil von 9% in den Vorkriegsjahren auf 2% in den Zeiten zwangsweiser Unterernährung absank, um schon bald nach der Währungsreform wieder auf 7% anzusteigen und mit mehr als 11% 1951 die Höchstzahl zu erreichen.

Diese Untersuchungen demonstrieren, welche günstigen Einfluß Nahrungsrestriktionen, die im Falle des Krieges durch äußere Umstände erzwungen werden, auf in Friedenszeiten durch Wohlleben geförderte Krankheiten nehmen können.

B. Die Koinzidenz bestimmter Krankheiten mit der Fettsucht

Der auslösende und verschlechternde Faktor für die eingangs genannten Krankheiten ist die Überernährung in wirtschaftlich gesicherten Zeiten und die dadurch bewirkte Adipositas. Über die Prognose der Fettsucht und ihre Beziehungen zu verschiedenen Krankheiten gibt es eine Vielzahl von Arbeiten. Am eindrucksvollsten sind umfangreiche Erhebungen großer amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften über die Beziehung von Fettsucht und Sterblichkeit.

DUBLIN und MARKS (78) veröffentlichten 1951 eine Untersuchung, die sich über 25 Jahre erstreckt und 25 998 Männer und 24 901 Frauen einschließt. Die Sterblichkeit lag bei den fettsüchtigen Männern um 150% und bei den fettsüchtigen Frauen um 147% über den erwarteten Werten. STIEGLITZ (288) und ARMSTRONG (10) kamen in früheren Untersuchungen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Sterblichkeit parallel dem Gewichtsanstieg zunimmt. Schon 1932 kam eine von 32 amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaften gemeinsam aufgestellte Statistik, die sich über die Jahre 1909 bis 1928 erstreckte, zu ähnlichen Ergebnissen (1). Daß die Sterblichkeit bei Gewichtsreduktion abnimmt, zeigt eine weitere Arbeit von DUBLIN (77). Die Studie betrifft 2 300 Personen, die ihr Gewicht reduzierten, um nicht eine höhere Versicherungsprämie zahlen zu müssen. Es zeigte sich eine wesentliche Senkung der Sterblichkeit bei denen, die ihr Gewicht verringerten, nämlich um ein Fünftel bei den Männern und ein Drittel bei den Frauen.

Als Ursache der erhöhten Sterblichkeit bei Fettsüchtigen werden heute folgende Krankheiten diskutiert: Degenerative kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Gallenblase, chirurgische und geburtshilflich-gynäkologische Komplikationen (309). Zwischen diesen Erkrankungen und der Fettsucht fanden verschiedene Autoren eindeutige Korrelationen.

Es ist bekannt, daß die Koronarsklerose als Sonderfall der allgemeinen Gefäßsklerose eine führende Rolle bei der Entstehung der Koronarinsuffizienz und des Herzinfarktes spielt. Die Diskussion um die Ätiologie der ARTERIOSKLEROSE ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

KEYS (167, 168) konstatierte einen Zusammenhang zwischen in der Nahrung zugeführtem tierischen Fett, dem Serumcholesterinspiegel und der Häufigkeit von Koronarerkrankungen. GOFMAN et al. (109, 110) fanden, daß zwischen den von ihnen im Serum Fettleibiger gehäuft gefundenen Lipoproteinmolekülen ("giant molecules") und der Arteriosklerose ein signifikan-

ter Zusammenhang besteht.

WILENS (322) konnte an 1250 Obduktionen zeigen, daß die Arteriosklerose der Aorta bei Fettüchtigen eindeutig stärker ausgeprägt war als bei Normgewichtigen. Weiter konnte er zeigen, daß nach abzehrenden Krankheiten die Arteriosklerose der Aorta selten war (323). FRENCH et al. (98) berichten von 80 jungen Soldaten im Alter von 26-30 Jahren mit tödlicher Koronarsklerose. 73 von ihnen waren ausgeprägt übergewichtig.

PEZOLD (236) konnte anhand eines großen autopsischen Materials in Berlin eine deutliche Zunahme der Koronarsklerose und Myocardinfarkte als Ausdruck allgemeiner Arteriosklerose in den Jahren des Überflusses (1955-1957) gegenüber den besonders für Berlin wirtschaftlich ungünstigen Jahren 1947-1949 feststellen. Dies läßt sich am besten mit der gleichzeitigen Verbesserung der Ernährungslage erklären, zu der möglicherweise eine Verringerung des Ausmaßes der körperlichen Bewegung kommt, wobei beide Momente in der allgemeinen Zunahme des Übergewichtes der Bevölkerung zum Ausdruck kommen. Die Beziehung zwischen Arteriosklerose und Ernährung wurde von JAHNKE und BREITBACH (153) unter Zugrundelegung eines umfangreichen statistischen Materials über die Morbidität an Kreislaufkrankheiten sowie über Ernährungsbewegungen in den Jahren 1938-1957 untersucht. Es zeigte sich eine besonders enge Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil des Fettes an der Gesamtkalorienzufuhr und der Infarkt-Mortalität.

Hier sollen noch die Untersuchungen von YUDKIN (331) erwähnt werden, der unter Benützung von Wirtschaftsstatistiken zahlreicher europäischer und außereuropäischer Länder die Mortalität an Koronarerkrankungen zum Kalorien-, Fett-, Kohlenhydratverbrauch und dem Anteil der Fettkalorien an der gesamten Nahrung in Beziehung setzte. Es zeigte sich, daß die Mortalität mit vermehrtem Fett- bzw. Zuckerverbrauch in den einzelnen Ländern zunimmt.

Der Nachteil solcher mit durchschnittlichen Verbrauchszahlen arbeitenden Statistiken liegt darin, daß diese die tatsächliche Zahl derer, die die Grenze überschreiten verschleiern (157).

WALKER (309) kommt zu dem Schluß, daß zwischen FETTSUCHT und ARTERIOSKLEROSE eine hohe Korrelation besteht. Dies sagt jedoch noch nichts über den tatsächlichen kausalen Zusammenhang aus. Es wäre durchaus denkbar, daß die Fettsucht nur einen Index für Übermäßige Nahrungsaufnahme darstellt und mit der Nahrung bestimmte Bestandteile (Fett und/oder Cholesterin) aufgenommen werden, die zur Arteriosklerose führen. Dagegen weist SCHETTLER (269, 270) darauf hin, daß die Beziehung der Fettleibigkeit zur Arteriosklerose möglicherweise über Vermittlung anderer ebenfalls durch die Fettleibigkeit geförderter Erkrankungen, wie Hypertonie und diabetische Stoffwechselstörung zustande kommt.

So ist ein weiterer wesentlicher Wegbereiter der Herz-Gefäßkrankheiten die ebenfalls bei Adipösen gehäuft beob-

achtete HYPERTONIE.

MASTER et al. (211) konnten bei 74000 Industriearbeitern aller Altersklassen und beider Geschlechter ein mit zunehmendem Körpergewicht gleichsinnigen Anstieg des mittleren Blutdrucks feststellen. LEVY et al. (196) fanden unter 22741 Offizieren der amerikanischen Armee bei den Fettleibigen 2 1/2mal häufiger eine Hypertonie als bei den Normalgewichtigen. ROSS (258) konnte den ungünstigen Einfluß der Fettsucht auf den Verlauf der Hypertonie nachweisen, indem er bei 60 Adipösen in einer Gruppe von 88 Hypertonikern häufiger Koronarerkrankungen, retinale Gefäßveränderungen und eine höhere Letalitätsquote im Vergleich zu Normalgewichtigen fand.

Wenn die Fettsucht auch nicht die alleinige Ursache der Hypertonie ist, so kann sie nach den oben angeführten Untersuchungen zumindest als ein wesentlich erschwerender Faktor derselben angesehen werden.

Die Beziehung zwischen FETTSUCHT und DIABETESMORBIDITÄT wird schon an dem oben beschriebenen Rückgang des Diabetes mellitus während der Kriegs- und Hungerszeiten deutlich (69, 228). Es sollen in diesem Zusammenhang hier noch einige weitere Daten angeführt werden.

JOSLIN (156) fand unter seinen 1000 Diabetesfällen im Beginn der Erkrankung 77% Übergewichtige, 15% Normalgewichtige und nur 8% Untergewichtige. Die meisten übergewichtigen Diabetiker fanden sich jenseits des 30. Lebensjahres und besonders im 5. Dezennium. Die Adipositas ging in diesen Fällen der Diabetesmanifestation um Jahre voraus. Auch SCHENK und MELLINGHOFF (268) kommen zu dem Schluß, daß 40% - 70% aller Diabetiker übergewichtig sind und zwar in einem umso größeren Prozentsatz, je älter die Patienten sind. Jugendliche Diabetiker sind dagegen meist nicht übergewichtig und werden es auch dann nicht, wenn sie älter werden. APPEL (8) fand eine starke positive Korrelation des Diabetikers vom extrainsulinären Typ mit dem pyknischen, zur Adipositas neigenden Habitus, während solche vom Insulinmangeltyp mehr dem leptosomen Habitus angehören. Ein ähnlich eindrucksvolles Verhalten fand CATSCH (47) bei seiner konstitutionstypologischen Aufschlüsselung innerer Krankheiten: Er fand bei männlichen Diabetikern in 72,7% einen pyknischen Habitus und in 18,2% einen leptosomen, bei weiblichen Diabetikern waren 69,2% pyknisch und 15,4% leptosom.

Amerikanische Autoren wie DILLON et al. (73) erklären die im Vergleich zu anderen Nationen höchste Diabetesmorbidity der USA mit der Tatsache, daß die USA zu den bestgenährten Nationen zählen. Dafür spricht auch, daß zumindest 80% aller gegenwärtig in den Vereinigten Staaten lebenden Diabetiker übergewichtig sind (146). Auch in Deutschland konnte SCHLIACK (272) 1961 bei seinen biostatistischen Diabetesreihenuntersuchungen bei insgesamt 8066 Untersuchten ein stetiges Anstei-

gen der Krankheitsfrequenz mit zunehmender Körperfülle aufzeigen.

Für eine diabetogene Wirkung der Fettsucht sprechen auch Untersuchungen von ADLERBERG (2) über die Glucosetoleranz bei Fettleibigen im Vergleich zu normgewichtigen Kontrollpersonen. Er konnte zeigen, daß sich die Glucosetoleranz bei Probanden, die sich in der "dynamischen" Phase der Fettsuchtentwicklung befanden deutlich verminderte, wenn sie in die "statische" Phase eintraten, d.h. wenn keine weitere Gewichtszunahme mehr erfolgte. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch BEAUDOIN et al. (20). Entsprechend beobachtete NEWBURGH (225) nach Gewichtsreduktion bei seinen adipösen Diabetikern in 77% der Fälle eine Normalisierung der zuvor pathologischen Glucosetoleranz.

Von manchen Autoren wird aus diesem Grunde eine insulinsubstituierende Therapie bei adipösen Diabetikern, mit Ausnahme akuter Komplikationen, als kontraindiziert betrachtet und verständlicherweise die strenge diätetische Gewichtsreduktion als die einzig adäquate Therapie angesehen (79, 279).

Man scheint somit berechtigt zu sein mit JOSLIN (156) den Diabetes mellitus als "the punishment of obesity" zu betrachten.

Von den Beziehungen zwischen Fettsucht und chirurgischen Komplikationen sollen die gehäuften postoperativen Thrombosen genannt werden (16).

Die erhöhte Thrombosebereitschaft der Fettleibigen ist wohl auf das ebenfalls gehäufte Auftreten von Varizen und Herzinsuffizienz bei diesen zurückzuführen. HAMPERL (124) konnte in einer Zusammenstellung über die Häufigkeitsschwankungen der Pulmonalembolie im Obduktionsgut von Freiburg, Frankfurt und Prag einen deutlichen Tiefpunkt der Emboliehäufigkeit während des ersten und zweiten Weltkriegs und den nachfolgenden Jahren wirtschaftlicher Not zeigen, was in Einklang mit der schlechten Ernährungslage dieser Jahre steht.

Von geburtshilflich-gynäkologischen Störungen seien die bei übergewichtigen Schwangeren gehäuft auftretenden Eklampsien und Blutungsanomalien bei ausgesprochen fettsüchtigen Frauen genannt (52). ROGERS et al. (257) führten sowohl die Blutungsanomalien als auch die Fettsucht bei diesen Frauen auf eine hypothalamische Störung als gemeinsame Ursache zurück.

Die häufig beobachtete Koinzidenz von Fettsucht und Gallenblasenerkrankungen unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts wurde ebenfalls von zahlreichen Untersuchern beschrieben.

Es sei nur auf die Arbeit von MENTZER (214) hingewiesen, der zeigen konnte, daß die Häufigkeit der Gallenblasenerkrankungen mit dem Grad der Fettleibigkeit zunimmt; auch nach DUBLIN (78) war die Mortalität an Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen bei Adipösen dreimal häufiger als erwartet.

Das vermehrte Auftreten von Arthrosen und Spondylosen bei Adipösen ist ebenso wohlbekannt. ENGLEHART et al. (87) machten auf ein nach ihrer Meinung wenig beachtetes, aber häufig

vorkommendes Syndrom aufmerksam, das Gicht, Diabetes und Adipositas als Trias einschließt, wenn auch eine gemeinsame Stoffwechselstörung dieser drei Komponenten nicht nachgewiesen werden konnte.

KALK (161) fand ein gehäuftes Auftreten von Leberverfettungen bei übergewichtigen Patienten, deren verminderte Kohlenhydrattoleranz gleichzeitig auf eine latent-diabetische Stoffwechsellage hinwies. Er betrachtet ferner die Steatosis hepatis als mögliche Vorstufe einer Leberzirrhose ("Präzirrhose"). Damit ist die Beobachtung von KELLY (166) gut in Einklang zu bringen, der von fettsüchtigen Nichtalkoholikern mit portaler Leberzirrhose berichtet, als deren alleinige Ursache er die Fettsucht anschlüsselt. Auch DUBLIN (78) fand eine doppelt so hohe Mortalität an Leberzirrhose bei Männern, die zur Zeit des Versicherungsausschlusses übergewichtig waren.

Die oben angeführten Beispiele sollten zeigen, bei wie vielen Krankheitsbildern man eine Koinzidenz mit der Fettsucht findet. Wenn auch bei den meisten der angeführten Syndrome ihre tatsächliche pathogenetische Beziehung zur Fettsucht letztlich nicht geklärt ist, so ist man dennoch berechtigt, anzunehmen, daß die Fettsucht in den genannten Fällen neben anderen Faktoren zumindest ein wesentliches, wenn nicht sogar das bedeutendste auslösende und verschlechternde Moment darstellt.

Diese Überlegung führte uns dazu, an einem geeigneten Krankenmaterial das klinisch häufig beobachtete Zusammentreffen von Fettsucht, Leberverfettung und diabetischer Stoffwechsellage genauer zu untersuchen.

A. FETTSUCHT

1. Begriffsbestimmung

Im deutschsprachigen medizinischen Schrifttum werden die Begriffe Fettsucht, Fettleibigkeit und Adipositas von den einzelnen Autoren mit zum Teil unterschiedlicher Wertigkeit benutzt. Manche Autoren gebrauchen diese Begriffe synonym, andere wiederum sehen die Fettsucht als den höheren Grad der Fettleibigkeit an. Definitionsgemäß bedeutet jedoch die Fettsucht die Tendenz zum Fettansatz, während Fettleibigkeit der daraus entstandene, in einem bestimmten Augenblick zu beobachtende Zustand ist. Nach HADORN (122) sind in dieser Hinsicht Fettsucht und Mager-sucht eng verwandt und können auch als Krankheitsbilder leicht ineinander übergehen. LACHNIT (180) betont jedoch, daß es in sehr vielen Fällen zur Fettleibigkeit kommt, ohne daß eine echte Sucht zum Fettansatz vorliegt. Für wissenschaftliche Betrachtungen schlägt KEHRER (165) den unverbindlichen Ausdruck Adipositas für alle nicht geschwulstmäßigen Fettvermehrungen vor. Diese unterteilt er weiter in eine "zonale" und "universelle" Adipositas, wobei er die universelle Form weiter in eine ideelle, d.h. praktisch nicht vorkommende und eine reale Form mit zonal gleichmäßiger oder zonal verstärkter Adipositas aufgliedert.

Neben dieser rein deskriptiven Einteilung, die unabhängig von ätiologischen und pathogenetischen Spekulationen aufgestellt wurde gibt es eine Vielzahl anderer Einteilungsformen, deren Autoren von pathogenetischen Betrachtungsweisen geleitet wurden.

Bekannt wurde die Einteilung nach v.NOORDEN (227) in exogene und endogene Fettsucht, die heute von den meisten Autoren abgelehnt wird. Auch das Einteilungsschema nach THANNHAUSER (293) in Mastfettsucht, thyreogene, hypophysäre, primär-genitale und zerebrale Fettsucht dürfte den heutigen Auffassungen nicht mehr gerecht werden. RIES (255) schreibt daher: "Man muß sogar nach den heutigen Kenntnissen annehmen, daß im allgemeinen gleiche pathogenetische Grundlagen keine bestimmten Typen prägen und umgekehrt gleichartige Typen keine gemeinsame Genese haben.". Auch er schlägt daher eine nach deskriptiven Grundsätzen aufge-

stellte Einteilung vor wie sie von KEHRER (165) begründet und von BAHNER (13) weiterentwickelt wurde, nämlich in universelle und zonale Fettsucht oder die schon 1924 von BAUER (18) angegebenen, äußerst plastischen Begriffe wie "Blusen-", "Schlüpfer-" oder "Reithosentyp".

In der französischen Medizin ist die von VAGUE (300) nach geschlechtlichen Merkmalen getroffene Unterscheidung in einen männlichen und weiblichen Typ der Fettverteilung - obésité androïde bzw. obésité gynoïde - gebräuchlich, wobei beim "type androïde" das Fett die obere Körperhälfte, so besonders Bauch, Brust, Rücken und Genick bevorzugt, während Gesäß und Extremitäten frei bleiben. Beim "type gynoïde" dagegen wird der größere Teil des Fettes an den Flanken, an Oberarmen, Oberschenkeln und Gesäß abgelagert. Diesen beiden Fettsuchttypen kommt nach der Auffassung VAGUE's außerdem eine unterschiedliche pathognomonische Bedeutung hinsichtlich der gewöhnlich die Fettsucht begleitenden Krankheiten zu. So soll vornehmlich der androïde Fettsuchttyp zu Diabetes, Arteriosklerose und Gicht prädisponieren, während die Neigung des gynoiden Typs zu diesen Krankheiten nicht größer ist als bei normalgewichtigen Personen.

Die im Laufe der Zeit sich entwickelnde Abkehr von pathogenetischen Einteilungsversuchen unter Hinwendung zu einer vorurteilsfreien Klassifizierung der Fettleibigen nach rein deskriptiven Gesichtspunkten entspricht in allem der von NEWBURGH (224) 1942 gegebenen, noch heute gültigen Definition:

"Obesity is that condition in which the body contains an abnormally large amount of adipose tissue. The excessive fat may be evenly distributed or may be present to a much greater extent in some regions than in others. When the accumulation is sharply localized to one or more discrete encapsulated masses, one speaks of "lipomatosis" in contradiction to "obesity"."

2. Formelmäßiges Erfassen der Fettleibigkeit

Um das Ausmaß der Fettleibigkeit quantitativ zu erfassen, wurde eine Vielzahl von Indices entwickelt. Die im folgenden angegebene Auswahl gebräuchlicher Indices wurde aus den Arbeiten von SCHENK (267), BERNHARDT (24), RIES (255) und ZÖLLNER (338) entnommen.

1. Obwohl in seiner Brauchbarkeit von vielen Seiten bezweifelt, wird der BROCA-Index wegen seiner einfachen Berechnung:

$$\text{Körperlänge (cm) minus 100} = \text{Sollgewicht in kg}$$

heute noch häufig angewandt. Er gibt jedoch vor allem in den jüngeren Lebensjahren zu hohe und in den älteren Jahren zu niedrige Werte an.

2. RIES (255) fand bei seinen Reihenuntersuchungen an 11088 Personen im Raum Leipzig, daß der BROCA-Index nach einer von ihm angegebenen alters- und geschlechtsabhängigen Korrektur durchaus zur Bestimmung des Übergewichts verwertbar sei.

3. BORNHARDT'scher Index:

$$\text{Normgewicht} = \frac{\text{Körperlänge (cm)} \times \text{mittlerer Brustumfang (cm)}}{240}$$

4. KAUP'scher Index:

$$\text{Index} = \frac{\text{Körpergewicht (g)}}{\text{Körperlänge (cm)}^2} \quad \text{Normgewicht} = 2,3$$

5. OEDER'scher Index:

$$\text{Normgewicht (kg)} = \text{Proportionale Länge minus 100}$$

$$\text{Proportionale Länge (cm)} = \text{Scheitel-Symphysenabstand (cm)} \times 2$$

6. SCHALL (266) gibt in seinen Nahrungsmitteltabellen einen Index zur gradmäßigen Erfassung der Fettleibigkeit bzw. Magerkeit an. Dieser errechnet sich aus dem Quotienten:

$$\text{Istgewicht} / \text{Sollgewicht}$$

Als Sollgewicht gelten die auf Alter, Geschlecht und Körperlänge bezogenen Normgewichtsangaben nach Veröffentlichungen des LIFE EXTENSION INSTITUTE OF NEW YORK CITY (197). In diesem Index werden demnach im Gegensatz zu den vorgenannten Indices mit Ausnahme des nach RIES modifizierten BROCA-Index neben Körpermaßen noch Alter und Geschlecht berücksichtigt. Die von SCHALL angegebenen Indexgrenzen liegen für die einzelnen Grade der Fettleibigkeit bzw. Magerkeit für

hochgradige Magerkeit	unter	0,65	
mittlere Magerkeit	von	0,65	bis 0,79
leichte Magerkeit	von	0,80	bis 0,91
Normalgewichtigkeit	von	0,92	bis 1,10
leichte Fettleibigkeit	von	1,11	bis 1,25
mittlere Fettleibigkeit	von	1,26	bis 1,50
starke Fettleibigkeit	über	1,50	

7. ROHRER-Index (R.I.):

$$\text{R.I.} = \frac{\text{Körpergewicht (g)} \times 100}{\text{Körperlänge (cm)}^3}$$

Dieser Index soll eine Differenzierung der Kretschmerschen Konstitutionstypen zulassen (HAAS, 120).

Als Grenzen gelten für

Leptosome	R.I.	unter	1,29	
Athletiker	R.I.	von	1,29	bis 1,47
Pykniker	R.I.	über	1,47	

In seiner Kritik zu diesem Index kommt CURTIUS (68) zu dem Schluß, daß es grundsätzlich nicht möglich ist, die komplizierte Körperbauproblematik auf eine einzige Formel zu bringen. Dies gilt damit auch besonders für die isolierte Anwendung des ROHRER-Index, der eher ein Index der Körperfülle als ein Konstitutionsindex ist. CATSCH (48) fand bei seinen Untersuchungen jedoch, daß zwischen dem ROHRER-Index und einem "mehrdimensionalen" Körperbauindex, in den eine Vielzahl anthropometrischer Daten eingeht, eine hohe Korrelation besteht.

In jüngster Zeit wurde der ROHRER-Index von HARTMANN et al. (127) in der "Basler Studie" von 1962 zur Konstitutionserfassung eines großen Kollektivs benutzt, wobei unter anderem eine gesicherte Korrelation zwischen Indexhöhe und der Höhe von Blutdruck- und Blutlipidwerten gefunden wurde. Bei unseren eigenen, im zweiten Teil dieser Arbeit wiedergegebenen Untersuchungen benutzten wir zur Aufschlüsselung unseres Krankenmaterials den ROHRER-Index und den von SCHALL angegebenen Index.

Um die Wertigkeit der beiden Indices zu vergleichen, brachten wir sie anhand eines zufällig ausgewählten Teiles unseres Materials, d.h. es wurden die Werte jeden zweiten Falles benutzt, graphisch miteinander in Korrelation (s. Abb.1, S. 84). Es zeigte sich, daß zwischen beiden verwandten Indices, obwohl sie zum Teil unterschiedliche Informationen enthalten, eine deutliche lineare Korrelation besteht. Dies spricht wiederum dafür, daß der ROHRER-Index eher einen Index der Körperfülle als einen eigentlichen Konstitutionsindex darstellt.

SCHENK (267) ist der Auffassung, daß alle gebräuchlichen Indices nur innerhalb einer bestimmten Schwankungsbreite gelten können. Es ist jedoch im einzelnen unmöglich, individuelle Verhältnisse exakt zu erfassen. Besonders die Anfänge der Fettleibigkeit bleiben meist unentdeckt. Er nimmt an, daß die so errechneten Normgewichte durchschnittlich von ± 7 bis $\pm 10\%$ um den Mittelwert schwanken.

Auch BROZEK und KEYS (38) weisen auf die Grenzen der Normgewichtsangaben hin. Sie fanden mit exakten, aber aufwändigen und in praxi an einem großen Material nicht durchführbaren Methoden, wie Hautfaltenmessungen und Bestimmungen des spezifischen Gewichtes durch Wiegen unter Wasser, daß der Fettgehalt des menschlichen Organismus bei vergleich-

barem Körpergewicht und Körpergröße von 45 bis 55 Jahren an größer ist als in den vorausgehenden Lebensabschnitten. Dies läßt sich darauf zurückführen, daß beim alternden Menschen Muskeln und anderes "aktives" Gewebe durch Fettgewebe ersetzt werden, welches zur zusätzlichen Fettanhäufung noch hinzukommt. Demnach hätten ältere Menschen, die gemäß den Tabellen ein Normgewicht haben in Wirklichkeit nicht unbeträchtliche Fettdepots.

3. Zur Pathogenese der Fettsucht

Eine ähnliche Verwirrung hinsichtlich des Fettsuchtbegriffes wie im deutschen medizinischen Schrifttum herrscht in der anglo-amerikanischen medizinischen Literatur nicht. Hier existiert allein der Begriff "obesity", welcher sich vom lateinischen "obedo" (prassen) ableitet. Diese etymologische Ableitung deckt sich zufällig mit der Auffassung des Großteils der gegenwärtigen amerikanischen Autoren über die Ätiologie der Fettsucht, die man am besten mit den Worten von RYNEARSON (261) wiedergibt:

"Fat comes only from food, and obesity results only from eating more than is required to meet the energy requirements of the body. The one treatment of obesity is diet."

Wenn auch diese Auffassung einleuchtend und durchaus zutreffend ist und es nur wenige Autoren gibt, die an ihrer grundsätzlichen Richtigkeit zweifeln, so ist das Problem der Fettsucht damit noch nicht gelöst. Gleichwohl stellt diese Auffassung eine Arbeitshypothese dar, da sie die sicherlich vielfältigen und noch unbekannten, die übermäßige Nahrungsaufnahme fördernden Faktoren zu ergründen offen läßt.

a. Fettsucht als Bilanzproblem

Wenn man solchermaßen die Entstehung der Fettleibigkeit als Bilanzproblem betrachtet, so ergeben sich nach LACHNIT (180) folgende theoretischen Möglichkeiten:

1. Übergewicht bei nicht erhöhter Kalorienzufuhr
 - a) Bei Grundumsatzsenkung
 - b) Bei verringertem Leistungsumsatz
 - c) a) und b) gemeinsam
2. Übergewicht bei erhöhter Kalorienzufuhr
 - a) Durch erhöhtes Hungergefühl oder Appetit
 - b) Durch Schädigung gewisser Regulationszentren

Der unter 1. erwähnte Mechanismus der Fettsüchtentstehung deckt sich mit der von BERNHARDT (24) vertretenen Ansicht, daß beim Fettsüchtigen echte Sparmechanismen bestehen, die trotz normaler Kalorienzufuhr zu einer erheblichen Entwicklung von Fettlagern führen können. BERNHARDT fordert sogenannte "negative Stoffwechselphasen", die besonders in Form negativer spezifisch-dynamischer Eiweißwirkung und Unterschreitungen des Ruhe-Nüchternumsatzes in der Erholungsphase nach Arbeitsleistung und im Schlafe auftreten sollen. Auch soll die Wärmeproduktion des Fettsüchtigen extrem eingeschränkt sein, so daß selbst Untertemperaturen entstehen. Durch diese Sparmechanismen kommt es schon bei geringer Nahrungszufuhr zu einer positiven Bilanz und damit zu einer Auffüllung der Fettdepots. Diese energetischen Abweichungen sollen besonders im dynamischen Stadium der Fettleibigkeitsentwicklung zu beobachten sein. Die Auffassung BERNHARDT's wird von den meisten Autoren heute als nicht erwiesen abgelehnt, da es nicht möglich war, diese Befunde in entsprechenden Versuchen zu reproduzieren.

Man ist heute der Ansicht, daß der Grundumsatz bei Fettleibigen ganz im Gegenteil über die Norm erhöht ist und daß ein niedriger Grundumsatz durch den relativ niedrigen Sauerstoffverbrauch des Fettgewebes vorgetäuscht wird, wenn man zur Berechnung das Istgewicht zugrunde legt (180, 114, 338). Auch benötigt der Fettleibige eindeutig mehr Energie zur Leistungsverrichtung als ein Normalgewichtiger. Die scheinbar bessere Nahrungsverwertung des Fettes läßt sich auf sein meist geringeres Temperament zurückführen (114). Eine Veränderung der chemischen Wärmeregulation des Fettleibigen konnte bis heute noch nicht bewiesen werden (338).

Trotz der gegenteiligen Versicherung der meisten Fettsüchtigen liegt im Stadium der Gewichtszunahme die Kalorienzufuhr selbstverständlich über dem tatsächlichen Verbrauch. Diese positive Bilanz wird meist nicht deutlich, wenn man nur die täglichen Umsätze in Betracht zieht; erst eine Beobachtung der "kumulativen Bilanzen" über längere Zeit hin kann die tatsächliche Mehrzufuhr an Kalorien aufdecken (275).

In diesem Sinne sieht auch NEWBURGH (224) die Fettsucht als reines Bilanzproblem an und drückt dies folgendermaßen aus: "... The simple principle will remain that obesity is variably the result of a disproportion between the inflow

and the outflow of energy. The former must always be greater than the latter, because either the intake has increased or the outgo has diminished."

Doch kommt man mit dieser grundsätzlich richtigen Feststellung in der eigentlichen Pathogenese der Fettsucht nicht weiter. Es bleibt weiterhin die Frage zu klären, wie es zu der gesteigerten Nahrungsaufnahme beim Fettsüchtigen kommt und wie ferner die beim Gesunden über Jahre hin zu beobachtende relative Konstanz der Größe der Fettdepots - abgesehen von geschlechts- oder altersbedingten Unterschieden - zu erklären ist.

Damit dieses beim Gesunden zu beobachtende dynamische Gleichgewicht aufrechterhalten bleibt, müssen Kalorienzufuhr und Energiebedarf durch ein intaktes Regulationssystem aufeinander abgestimmt sein. Wie bei jeder derartigen biologischen Regulation muß ein zentrales Steuerungssystem angenommen werden, das durch humorale und nervale Impulse beeinflusst wird.

b. Zentralnervöse Grundlagen der Fettsucht

Nach den Befunden zahlreicher, in den letzten 25 Jahren veröffentlichter Arbeiten über entsprechende Tierversuche scheint der Nahrungsdrang als lebenswichtiger Elementartrieb einer zentralen Steuerung zu unterliegen. Nach diesen Ergebnissen ist der Hypothalamus und damit das Diencephalon wesentlich an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes von Nahrungsdrang und Sättigung beteiligt.

HETHERINGTON und RANSON (136) zeigten, daß eine hypothalamische Läsion, auch bei vorher entfernter Hypophyse, zur Fettsucht führt. Diese Befunde wurden durch weitere Versuche von HETHERINGTON (135), BROBECK, TEPPERMAN, LONG (35), BROBECK (34) u.a. bestätigt. Dies spricht dafür, daß der Hypophyse bei der hypothalamisch ausgelösten Fettsucht keine nennenswerte Rolle zukommt. TEPPERMAN, BROBECK und LONG (290) fanden bei systematischer Durchforschung des Hypothalamus das verantwortliche Zentrum im Gebiet der Nuclei ventromediales gelegen.

ANAND und BROBECK (3) konnten zeigen, daß bei genau umschriebener Läsion von Kerngebieten, die etwas lateral von den zuvor gefundenen Zentren lokalisiert waren, der Freßtrieb der

Tiere versagte und diese bei vollen Freßtrögen an Anorexie zugrunde gingen.

Nach diesen Versuchen muß man annehmen, daß im Hypothalamus in genau umschriebenen Kerngebieten Zentren für Nahrungsdrang und Sättigungsgefühl lokalisiert sind. Dafür spricht auch, daß sich die Fettsucht dieser Tiere allein auf eine ausgesprochene Hyperphagie zurückführen ließ, neben der noch eine gewisse Verminderung der motorischen Aktivität zu beobachten war. Dabei ist aber zu bemerken, daß nach BROOKS (36) bei der bei Ratten durch hypothalamische Reizung ausgelösten Fettsucht die Inaktivität eine recht geringe und sekundäre Rolle im Vergleich zur Hyperphagie spielt.

Für Sparmechanismen, wie erniedrigter Grundumsatz oder verminderte Wärmeproduktion, gaben diese Tierversuche keinen Anhalt; desgleichen führte Nahrungsrestriktion zur Gewichtsabnahme und zum Schwund der Fettdepots. Daß höher gelegene Zentren in der Cortex die tiefer gelegenen diencephalen Regulationsstellen beeinflussen können, zeigte zum Beispiel FRAZIER (97), der in 105 Fällen mit erwiesenem Frontalhirntumor Hunger als ein häufiges Symptom fand. Bei den menschlichen Fettsuchtformen dürften jedoch organische Hirnläsionen sicherlich nur in extrem seltenen Fällen als auslösendes Moment in Frage kommen. Wir müssen daher annehmen, daß diese Zentren gleichzeitig durch nervale, humorale und psychogene Impulse beeinflusst werden.

c. Humorale Grundlagen der Fettsucht

MAYER (212) stellte nach seinen Tierversuchen die bestechende Hypothese auf, daß die Appetitregulation von der Glucoseverwertung abhinge und von gewissen hypothalamischen Zentren gesteuert würde. Eine große arteriovenöse Blutzuckerdifférenz ohne Rücksicht auf den absoluten Blutzuckerspiegel soll als Ausdruck einer raschen Glucoseaufnahme durch die Peripherie das Hungergefühl beseitigen, während eine verminderte arteriovenöse Blutzuckerdifférenz zu einem gesteigerten Hungergefühl, begleitet von verstärkten Magenkontraktionen führen soll. Auch CANNON et al. (45) führten schon 1912 den Hunger auf verstärkte Magenkontraktionen zurück. Die Hypothese MAYER's und seiner Mitarbeiter wurde unterschiedlich

aufgenommen. Während LACHNIT et al. (181) bei einer großen Gruppe Adipöser eine verminderte a.-v.-Blutzuckerdifferenz fanden, lehnen andere Autoren die Gültigkeit dieser Hypothese für den Menschen ab (13, 15, 275, 309, 338).

PENICK und HINKLE (232) fanden in der Anordnung des doppelten Blindversuches beim Menschen keinen signifikanten Effekt einer hohen a.-v.-Blutzuckerdifferenz, bewirkt durch orale Glucosegabe oder Glucagoninjektion auf die Nahrungsaufnahme. Die Bedeutung des "glucostatic mechanism" nach MAYER bei der Entstehung der Adipositas bleibt somit umstritten.

PENICK und HINKLE fanden dagegen, daß die Nahrungsaufnahme 2-3 Stunden nach Glucagoninjektion, jedoch weder nach Placebo noch nach Glucose deutlich absank, zu einem Zeitpunkt also, da die absoluten Blutzuckerwerte und die arteriovenöse Blutzuckerdifferenz wieder zu Nüchternwerten zurückgekehrt waren. Zusammen mit den Befunden von UNGER et al. (299), die zeigten, daß die Glucagonkonzentration in den Pankreasvenen sich beim Hund gegensinnig zum Blutzuckerspiegel verhält, entwickelten PENICK und HINKLE (232) die Vorstellung, daß die wechselseitige Beziehung der Glucagon- und Insulinwirkung auf den Blutzuckerspiegel in gleichem Sinne auch auf die Appetitregulation zu übertragen sei. Während Insulin den Blutzucker senkt und die Nahrungsaufnahme stimuliert, erhöht Glucagon den Blutzucker und verringert den Appetit. Nach dieser Vorstellung beginnt die Glucagonsekretion allmählich, wenn bei nachlassender Insulinsekretion der Blutzucker auf Nüchternwerte zurückzukehren beginnt.

Bei späteren Untersuchungen konnten PENICK und HINKLE (233) zeigen, daß Glucagon allein im Vergleich mit Adrenalin und Phenmetrazin (Preludin (R)) eine deutliche Unterdrückung der Nahrungsaufnahme bewirkte, während die beiden letzteren Substanzen nicht wirksamer als Placebo waren.

Wenn auch der tatsächliche Wirkungsmechanismus des Glucagons im einzelnen noch unbekannt ist, so könnte dies doch eine Teilerklärung für das Phänomen sein, daß das Hungergefühl gewöhnlich zu Zeiten der gewohnten Mahlzeiten ansteigt und bei unterbleibender Nahrungsaufnahme mit steigender Glucagonsekretion wieder unterdrückt wird. Da man jedoch das Hungergefühl sowohl unzureichend oder mäßig als auch überreichlich und maßlos befriedigen kann, ist es verständlich, daß zwischen Ausmaß der humoralen Veränderungen und der Nahrungsaufnahme im Einzelfall schwerlich eine Korrelation gefunden wird. Man sollte daher in diesem Zusammenhang besser den von BAHNER (13) geprägten Begriff "Nahrungsdrang" gebrauchen, da dieser komplexer Natur ist und sowohl nervallpsychogene als auch humoral-endokrine Faktoren einschließt.

d. Psychogene Grundlagen der Fettsucht

Den psychogenen Grundlagen bei der Fettsuchtentwicklung wird daher mit Recht von vielen Seiten eine wichtige Rolle zuerkannt (26, 39, 123, 155).

In den meisten Fällen wird die Ursache für die spätere Manifestation der Fettsucht oder deren Beginn schon in der frühesten Kindheit zu finden sein (39, 123). Häufig findet man bei Müttern fetter Kinder eine falsche Mutter-Kind-Einstellung, der eine unbewußte Ablehnung des betreffenden Kindes oder der Mutterschaft selbst zugrunde liegen mag. Der Mangel an echter Wärme und Liebe zum Kind wird durch Eifer in äußerlicher Pflege und Fürsorge überkompensiert. BRUCH (39) nennt diese Mütter "overprotective", die ihre Kinder verzärteln, verhätscheln und überwachen, anstatt sie ihr eigenes Sein entwickeln zu lassen. Die durch Überfluß an Pflege und Nahrung und durch Mangel an angepaßter kindlicher Bewegung fett werdenden Kinder entwickeln sich mehr und mehr zu Außenseitern und bleiben dies auch später als Erwachsene. Diese emotionell verkümmerten Menschen werden zu scheuen und unbefriedigten, meist egoistischen Wesen, die fehlende Genugtuung im Verkehr mit den Mitmenschen allein durch Essen zu ersetzen vermögen. Auch die von KRET-SCHMER (176) beschriebenen, primär von der Konstitution ausgehenden Wesensmerkmale der Pykniker, wie "breites Behagen am Materiellen, sinnlich Greifbaren" und der in der "einfachen und gleichmäßig langsamen Psychomotilität" und den "bedächtigen, spärlichen Bewegungen" zum Ausdruck kommende Behäbigkeit und Eßlust, erklären die ausgesprochene Neigung des Pyknikers zum Fettansatz. Jedoch ist die Psychologie der pyknischen Adipositas noch keine Pathopsychologie, sondern ein Teil der "Normalpsychologie" im Sinne einer psychologischen Varianz allgemein menschlicher Gefühlsregungen (155).

In anderen Fällen liegt jedoch bei der Fettsuchtentwicklung ein echtes neurotisches Syndrom vor, wobei vor allem starke Geborgenheitssehnüchte, bei Frauen meist eine Störung der innerlichen Einstellung zur Geschlechtsrolle, eine Einschränkung intellektueller und schöpferischer Potentiale und vielfach ein gehemmter Bewegungsdrang aufgedeckt werden können.

So konnten JORES und FREYBERGER (155) bei adiposoiden Dysplastikern gemäß der KRETSCHMER'schen Definition, die erstmalige Adipositasentwicklung in allen Fällen auf einen erhöhten Nahrungsdrang zurückführen, der seinerseits enge Beziehung zu aktuellen Konfliktsituationen hatte, in Form typischer Versuchs- und Versagungssituationen, wie z.B. Liebesenttäuschungen, Heirat, Geburten, Tod von nahen Angehörigen, Benachteiligung am Arbeitsplatz oder mangelhafte Entfaltungsmöglichkeiten. Über Mobilisierung konfliktischer Regungen des infantilen Erlebnissfeldes, wie nicht akzeptierte Geborgenheitssehnsüchte, nicht akzeptierte Aggressionen sowie nicht akzeptierte erotisch-sexuelle Impulse kommt es zu gesteigertem Nahrungsdrang und damit verbundenem Fettansatz.

Das Mehressen hat somit die Wertigkeit eines Äquivalents, die an das betreffende Individuum herantretenden Konfliktsituationen zu kompensieren. HODLER (137) sieht in vielen Fällen von Fettsucht das Ergebnis der Unfähigkeit vieler Menschen, die Unrast des heutigen Lebens, die zunehmende Entfernung von den physiologischen Lebensrhythmen in unserer hochzivilisierten Welt und die durch diese Zivilisation bedingten Konfliktsituationen und Probleme befriedigend zu bewältigen.

Auch in diesen Fällen kommt es zu kompensatorischer Steigerung des Nahrungsdranges, der überdies aufgrund des allgemeinen materiellen Wohlstandes leicht befriedigt werden kann.

Solchermaßen wäre die in unserer Gegenwart beobachtete erschreckende Zunahme fettleibiger Menschen geradezu als Zivilisationsproblem zu werten.

e. Heredität

Zum Abschluß soll noch die Frage nach der Erbllichkeit der Fettsucht aufgeworfen werden. Die Beobachtung, daß in manchen Sippen entweder bei den weiblichen oder männlichen Nachkommen in einem bestimmten Altersabschnitt regelmäßig eine ausgeprägte Fettleibigkeit auftritt, führte zu der Vermutung, daß in diesen Fällen die Anlage zum Fettansatz angeboren sein müßte. Es ist jedoch schwierig, genetische Faktoren von den Einflüssen der Umwelt bei der Fettsuchtentwicklung genau zu trennen. Möglicherweise spielen beide Faktoren gleichzeitig eine wesentliche Rolle, indem nämlich die durch das Genom gegebene Triebanlage in starkem Maße durch die Peristase, d.h. durch familiäre, landsmannschaftliche,

erziehungs- und beruflich bedingte Einflüsse der Umwelt geprägt wird und somit durch vielerlei Faktoren beeinflusst ihren Niederschlag in den Eßgewohnheiten des einzelnen Individuums findet (14,26).

Manche konstitutionell ererbt scheinende Fettsucht erklärt sich jedoch einfach mit der traditionellen Weitergabe von unvernünftigen Kochgebräuchen und unmäßigen Eßgewohnheiten in bestimmten Sippen (275). So fanden zum Beispiel ENGELHARDT et al. (86) in jüngster Zeit bei ihren Nachforschungen über die Eßgewohnheiten Fettsüchtiger, daß fettleibige Frauen völlig unzutreffende Ansichten über die kalorische Wertigkeit der einzelnen Nahrungsbestandteile und die einseitige Zubereitung hochkalorischer Speisen in vielen Fällen von ihren Müttern übernommen haben.

GURNEY (118) fand aber, daß in vielen Fällen, bei denen beide Elternteile adipös waren, ihre Nachkommen in 73% der Fälle ebenfalls fettleibig waren; war nur ein Elternteil adipös, so zeigten 41% der Nachkommen die gleiche Abnormalität. Im Vergleich dazu betrug die Häufigkeit fettsüchtiger Nachkommen bei normalgewichtigen Eltern nur 9%. Demnach scheint die Vererbbarkeit eine Rolle bei der Fettsuchtgenese zu spielen, deren Bedeutung aus oben genannten Gründen jedoch schwierig zu bewerten ist.

Daher dürfte die von NEWBURGH (224) aufgestellte These: "Body build is inherited, obesity is not" vielleicht etwas zu dogmatisch sein und sollte nach Ansicht von ADLERSBERG (2) etwas großzügiger folgendermaßen abgewandelt werden: "Body build is inherited, obesity perhaps inherited."

4. Fettsucht und Endokrinium

Über das Zusammenspiel nervaler, humoral-endokriner Faktoren und des intermediären Stoffwechsels beim gesunden und fettsüchtigen Menschen gab BAHNER (13, 15) einen umfassenden Überblick.

Neben dem psychogenen, nerval und humoral beeinflussten Nahrungsdrang bestimmen noch der rhythmische Wechsel von Speicherfüllung und Entleerung, die Fettavidität der Depots und der Bewegungsdrang das Körpergewicht. BAHNER sieht in

der Pathogenese der Adipositas zwei Schwerpunkte, nämlich die Peripherie in Form einer genetisch determinierten Eigendynamik der Fettdepots, die sich in der unterschiedlichen "Lipophilie" oder Fettavidität zeigt und das Zentralnervensystem, welches den Nahrungsdrang einerseits und den Bewegungsdrang andererseits auslöst.

Die Basis für Nahrungsdrang und Nahrungsverweigerung bildet das humoral regulierte Wechselspiel von "Glycophilie" und "Glycophobie", in welches das Endokrinium durch die Sekretion des Hypophysenvorderlappens, der Langerhansschen Inseln des Pankreas und der Nebennierenrinde eingreift. Dem rhythmischen Wechsel von Nahrungsaufnahme und Nahrungskarenz geht die Speicherfüllung und Entleerung parallel. Nach der Nahrungsaufnahme kommt es ausgelöst durch den postprandial ansteigenden Blutzuckerspiegel zur Ausschüttung von Insulin, welches den Eintritt des Zuckers in die Zelle, die Zuckerverbrennung und den Glycogenaufbau in der Zelle fördert, während gleichzeitig ein Teil des Zuckers in Fett umgewandelt und in den Depots gespeichert wird. Diese Vorgänge der Speicherfüllung und der gesteigerten Kohlenhydratverwertung fallen in das Stadium der Glycophilie. In dem darauf folgenden Stadium der Glycophobie, das mit der Karenzperiode parallel geht, wird gegenläufig zum Absinken der Insulinproduktion die Produktion des somatotropen und des adrenocorticotropen Hormon der Hypophyse und damit der Glucocorticoide der Nebennierenrinde gesteigert. STH drängt die Zuckerverbrennung zurück, fördert den Fettabbau und stellt damit den Stoffwechsel auf vermehrte Fettverbrennung um. Durch die Aktivität des STH werden die Fettspeicher in der Karenzzeit wieder entleert und die Fettverbrennung wird gefördert. Die Glucocorticoide ihrerseits vermindern die Kohlenhydratverbrennung und fördern zugleich die Gluconeogenese aus Eiweiß. Im Wechsel von Nahrungszufuhr und Nahrungskarenz wird somit durch das Zusammenspiel dieser drei Hormone der Gesamtenergieumsatz nicht beeinflusst, sondern diese steuern die Füllung und Entleerung der Speicher und die Umschaltung von Kohlenhydrat- auf Fett-Eiweißabbau so, daß die Kohlenhydrate als wichtigster und zugleich knappster Brennstoff immer in ausreichender Menge zur Verfügung stehen und keine abnorme Speicherung von Fett erfolgt. So ist also

die Periodik von Nahrungsaufnahme und Fasten gekoppelt mit der rhythmisch sich ändernden Produktion von Insulin, STH, ACTH und Glucocorticoiden. Die drei Hormondrüsen werden im Dienste der Konstanthaltung des "milieu interne" bei diskontinuierlicher Nahrungsaufnahme unterstützt durch die nervöse Steuerung von Nahrungsdrang und Bewegungsdrang. Das Hungergefühl ist zwangsläufig mit Glycophobie und Sättigungsgefühl mit Glycophilie gekoppelt.

Diese Darstellung unterscheidet sich von dem "glucostatic mechanism" nach MAYER (212) insoweit, als bei dieser komplexen Betrachtungsweise die Veränderungen des Blutzuckerspiegels ein Ergebnis der Regulation sind und nicht der bestimmende Faktor derselben.

Nach BAHNER stellt die Verknüpfung von Nahrungsdrang und Sättigung mit dem Intermediärstoffwechsel über das Endokrinium als Vermittler ein cyclisches Geschehen dar:

Nahrungsdrang - Nahrungsaufnahme - Glycophilie -
Sättigung - Fasten - Glycophobie - Nahrungsdrang

Nur bei ungestörtem Cyclus kommt es weder zur Erschöpfung, noch zur Überfüllung der Fettdepots und dies muß beim Gesunden gegeben sein. Eine Störung des cyclischen Ablaufs liegt vor, wenn ein Teil der Hormone entweder dauernd und einseitig oder zur Unzeit produziert wird. Die Folge wird einmal eine Erschöpfung und zum anderen eine übermäßige Füllung der Fettdepots sein.

Im Falle des gestörten Sekretionsrhythmus wären anatomisch oder biochemisch keine Störungen faßbar. Doch ist anzunehmen, daß sich früher oder später zu der Rhythmusstörung auch eine Schwerpunktsverlagerung gesellt. Würde zum Beispiel dauernd Insulin ausgeschüttet, also auch in der Karenzzeit, so kommt es fortwährend zur Auffüllung der Fettdepots und durch Glucosemangel zur Auslösung der Hungergefühls und schließlich zur Adipositas. Ähnlich kommt es bei Hypercortizismus durch ständige Gluconeogenese ohne Kohlenhydratverbrennung zur Auffüllung der Fettdepots, zu Hungergefühl und somit zur Adipositas. Bei all diesen Zuständen sind zu irgend einer Zeit die Kohlenhydrate vermindert und verhindern damit entweder das rechtzeitige Auslösen des Sättigungsgefühls oder es erfolgt ein vorzeitiges Auftreten des Hungergefühls.

Dadurch wird verständlich, daß bei der Fettsuchtsentwicklung in irgend einem Stadium eine Störung dieser Regulative vorliegen muß (338).

Dies konnten BROBECK, TEPPERMAN und LONG (35) an ihren, nach experimenteller hypothalamischer Schädigung durch Hyperphagie fettstüchtig gewordenen Ratten zeigen. In der Phase ausgeprägter Fettentwicklung zeigte der weit über 1,0 erhöhte respiratorische Quotient (R.Q.) eine vermehrte Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett an. Sie führten dies auf eine besonders große Insulinausschüttung bei periodischer Überernährung zurück. Auch einmalige tägliche Überfütterung mit Kohlenhydraten provoziert eine beschleunigte und vermehrte Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett, während andere für die Fettdissimilation notwendigen hormonalen Umstellungen offenbar zurückgedrängt werden. Die gleichen Autoren konnten weiter zeigen, daß teilpankreatektomierte Ratten, deren Rest-Inselgewebe dem normalen Bedarf noch gewachsen war, bei experimenteller hypothalamischer Hyperphagie diabetische Symptome als Zeichen ihrer insulinären Insuffizienz entwickelten.

Der von FALTA (94) geprägte Begriff der "insulinären Fettsucht" wurde seither immer wieder aufs neue diskutiert und von den verschiedenen Autoren widersprüchlich bewertet. FALTA betonte, daß zum Fettwerden eine funktionstüchtige Bauchspeicheldrüse gehört.

Neben anderen Faktoren wie schlechte Durchblutung, Parasympathicotonus, hoher Schmelzpunkt der Depotfette spielt Insulin als "Beschützer der Fettlager" nach BERNHARDT (24) die wesentlichste Rolle. Nach seiner Ansicht kann man auch häufig bei Fettsüchtigen nach reichlichem Kohlenhydratzehr eine ausgesprochene Hypoglycämie beobachten, die dann ihrerseits über Auslösung des Hungergefühls zu erneuter Aufnahme von Kohlenhydraten führt und sich somit ein echter Circulus vitiosus ausbildet, der zu einem weiteren Fortschreiten der Fettsucht führt. Es besteht damit beim Fettleibigen eine ausgesprochene lipogene Tendenz der Kohlenhydratverwertung.

KARAM et al. (162) fanden in jüngster Zeit bei neun von zehn nichtdiabetischen Adipösen im Vergleich zu acht normalgewichtigen Probanden einen signifikant höheren Plasma-insulinspiegel, während der Blutzucker bei beiden Gruppen normale und sich nicht unterscheidende Werte zeigte. Demnach benötigt der Fettleibige zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels einen höheren Insulinbedarf als ein Normalgewichtiger. Dies könnte man in obigem Sinne mit der Mehrbelastung der endogenen Insulinreserven durch die

reichlichen Fetttlager erklären. Die Folge dieser Mehrbelastung, die in dem beobachteten Hyperinsulinismus zum Ausdruck kommt, könnte eine Erschöpfung der Insulinreserven sein und die Ausbildung einer latent diabetischen Stoffwechsellage bedeuten, wobei beim Adipösen ohne diabetische Symptome ein "prädiabetischer" Zustand bestünde.

So folgern VAGUE et al. (301) aus ähnlichen Befunden, daß bei der "androiden" Fettsucht, nicht dagegen bei der "gynoiden", in einer frühen Phase eine weit über dem normalen Durchschnitt liegende Insulinsekretion besteht, die als "prädiabetischer Hyperinsulinismus" zu verstehen ist und eine gesteigerte Lipogenie ermöglicht. Späterhin reicht die Insulinsekretion noch aus, die Lipogenie aufrechtzuerhalten, jedoch versagt sie mehr und mehr in ihrer Aufgabe der Blutzuckerregulation. Dieses Stadium läßt sich durch Gewichtsreduktion noch rückgängig machen, während dagegen in einer letzten Phase der Zusammenbruch des Pankreas vollkommen und endgültig ist.

Auf die diabetogene Wirkung der Fettleibigkeit weist auch LABHART (178, 179) hin, der weniger die Qualität der Nahrung als allein den "Importüberschuß", d.h. zu große Kalorienzufuhr bei zu geringem Verbrauch als Ursache der Diabetesentstehung bei entsprechend disponierten Menschen anschuldigt.

Da beim Hypercortizismus unter dem Bild des Cushing-Syndrom ausgeprägte Fettsucht ein in fast allen Fällen beobachtetes Symptom ist, ist man geneigt auch im Falle der "idiopathischen" Fettsucht an eine ursächliche Mitbeteiligung der Nebennierenrinde zu denken.

Um den Funktionszustand der Nebennierenrinde beim Fettleibigen zu erfassen, wurden von verschiedenen Autoren die Metaboliten der Nebennierenrindenhormone in Plasma und Urin bestimmt. Hierbei kam man zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen.

LOHMEYER et al. (198) fanden bei 35 Adipösen die 24 h-Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn innerhalb der Norm. Man kann dieses negative Ergebnis damit erklären, daß die 17-Ketosteroide als Metaboliten einer Vielzahl ketogener Steroidhormone schwerlich eine tatsächliche Verschiebung im hormonellen Regulationsmechanismus anzuzeigen vermögen.

SIMKIN (280) untersuchte ebenfalls bei einer Gruppe von 80 Adipösen, von denen der größte Teil weiblichen Geschlechts war (53 Frauen und 27 Männer) die 24 h-Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide im Urin. Ein Vergleich der Ausscheidung dieser Metaboliten bei den Adipösen und einem alters- und geschlechtsgleichen, aber norm-

gewichtigen Kollektiv erbrachte eine statistisch zu sichernde ($P < 0,01$) höhere Ausscheidung sowohl der 17-Ketosteroide als auch der 17-ketogenen Steroide bei den Adipösen im Vergleich zu den Normgewichtigen. Dabei lag die Ausscheidung der 17-Ketosteroide bei den Adipösen in 10 Fällen (16%) und die der 17-ketogenen Steroide in 19 Fällen (31%), also in einem Drittel der Fälle über der Norm. Des weiteren sprachen bei einem Teil der Adipösen auch klinische Zeichen, wie Zyklusstörungen und Hirsutismus bei den Frauen, Stammfettleucht, Hypertension, Akne und eine verminderte Glucose-toleranz für das Vorliegen eines Hypercortizismus.

Auch COHEN (54) fand bei vier ausgeprägt fettleibigen Kindern (mittleres Alter war 12 Jahre) eine im Vergleich zu Normalen kaum erhöhte Ausscheidung der 17-Ketosteroide, welche in allen Fällen im oberen Normbereich lag. Bei den gleichen adipösen Kindern fand er jedoch eine stark erhöhte Ausscheidung der 17-ketogenen Steroide. Nach erheblicher Gewichtsreduktion durch diätetische Nahrungseinschränkung sanken sowohl die 17-Ketosteroide als auch die zuvor übernormal erhöhten 17-ketogenen Steroide wieder auf Normalwerte ab. Der Autor schließt aus diesen Befunden auf eine transitorisch durch Überernährung ausgelöste Überfunktion des Hypophysen-Nebennierenrindensystems, welche sich nach Gewichtsreduktion, d.h. nach Wegfall der Ursache wieder zu normalisieren vermag.

ARENDT und PATTEE (9) zeigten, daß der intravenöse Insulin-Glucosetoleranztest bei nichtdiabetischen Adipösen auffällig verschlechtert war und mit den Ergebnissen, die man bei Patienten mit erwiesenem Hypercortizismus oder solchen, die unter ACTH- und Cortisonmedikation standen, zu vergleichen waren. Daraufhin untersuchten SCENAS und PATTEE (265) bei 16 adipösen und 15 normalgewichtigen Personen im Plasma und im Urin die Metaboliten der Nebennierenrindenhormone. Sie fanden im Plasma die 17-Hydroxycorticosteroide bei den Adipösen im Vergleich zu den Normgewichtigen signifikant erniedrigt, während die Ausscheidung der gleichen Metaboliten im Urin bei den Adipösen im Vergleich zu den Normgewichtigen signifikant erhöht war. Um diesen scheinbar widersprüchlichen Befund zu klären, bestimmten sie zusätzlich die Halbwertszeit von intravenös verabfolgtem Hydrocortison bei Adipösen und Normgewichtigen. Es zeigte sich, daß bei den Adipösen das parenteral gegebene Hydrocortison signifikant rascher aus dem Plasma verschwand als bei den normgewichtigen Vergleichspersonen. Der niedrige Plasmaspiegel der 17-Hydroxycorticosteroide und die beschleunigte Elimination von intravenös verabfolgtem Hydrocortison bei Adipösen weist auf einen erhöhten Umsatz (Turnover) und damit auf eine erhöhte Produktion und einen vermehrten Bedarf von Corticosteroiden des Adipösen hin.

Auch die von KARL und RAITH (163) ausgeführten Untersuchungen erbrachten ähnliche Ergebnisse. Diese bestimmten durch chromatographische Fraktionierung nach Aufspaltung mit beta-Glucuronidase die Ausscheidung von Cortisol, Tetrahydrocortisol (THF), Tetrahydrocortison (THE) und Allo-Tetrahydrocortisol im Urin Fettleibiger und Normalgewichtiger. Sie fanden eine signifikant erhöhte Ausscheidung von Cortisol, Tetrahydrocortisol und besonders von Tetrahydrocortison im

Urin Fettleibiger im Vergleich zu Normalgewichtigen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag für Cortisol, THF unter 1% und für THE unter 0,1%. Weiterhin bestätigte die ebenfalls bestimmte und erhöht gefundene Cortisolsekretionsrate die Annahme, daß die erhöhte Ausscheidung der Metaboliten auf eine vermehrte Sekretion der Glucocorticoide durch die Nebennierenrinde zurückzuführen ist.

In gleicher Weise konnten MLYNAREK et al. (218) die bei Adipösen erhöhte Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden auf einen Anstieg der Cortisolproduktion zurückführen.

Um die Natur dieses bei Adipösen somit häufig festgestellten Hypercortizismus zu erfassen und sie von dem echten Cushing-Syndrom abzugrenzen, verglichen in jüngster Zeit SCHTEINGART et al. (274) das Verhalten der Metaboliten des Nebennierenrindenstoffwechsels bei normalgewichtigen und stoffwechselgesunden Individuen (26 Fälle), unausgesuchten Adipösen (32 Fälle) und bei Patienten mit Cushing-Syndrom (23 Fälle). Die Ergebnisse zeigten, daß sich die bei Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen gefundene Nebennierenrindenüberfunktion wohl von dem Hypercortizismus bei Cushing-Syndrom unterscheidet. Sie fanden ähnlich wie die vorgenannten Untersucher bei ihren Adipösen in 60% der Fälle eine gegenüber den Normgewichtigen deutlich erhöhte Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden, die sich mit den bei Cushing-Patienten gefundenen Werten überschnitten. Wie SCENAS und PATTEE (265) fanden auch sie bei den Adipösen einen gegenüber Normgewichtigen signifikant erniedrigten 17-Hydroxycorticosteroidspiegel im Plasma, wobei ebenfalls Überschneidungen mit den bei Cushing-Patienten gefundenen Werten auftraten. Dagegen zeigte sich, daß die Cortisolsekretionsrate wohl über den bei Normgewichtigen gefundenen Werten lag, jedoch deutlich geringer als bei Cushing-Patienten war. Auffällig war weiterhin, daß die Adipösen eine den Normalgewichtigen gleiche Ausscheidung von freiem Cortisol zeigten, die deutlich unterhalb der bei Patienten mit Cushing-Syndrom gefundenen lag. Der deutlichste Unterschied bei Adipositas und Cushing-Syndrom liegt jedoch in der regelrechten Sekretionsrhythmik der Nebennierenrinde beim Adipösen im Gegensatz zur offensichtlich gestörten Rhythmik beim Cushing-Syndrom. Auch reagiert die Nebennierenrinde beim Adipösen durchaus normal mit Suppression nach Dexamethason und mit Stimulation nach ACTH und Metopiron, was beim Cushing-Syndrom nicht der Fall ist.

Zusammenfassend können wir aus den geschilderten Untersuchungen auf eine in vielen Fällen von Adipositas auftretende Überfunktion der Nebennierenrinde schließen, die wohl sekundärer Art sein muß, wie die Normalisierung der Corticoidausscheidung nach Gewichtsreduktion zeigt (54). Dieser Hypercortizismus ist jedoch nicht vergleichbar mit der autonomen Überfunktion der Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom, sondern stellt eher eine quantitative Steigerung der normalen Nebennierenrindenfunktion dar, die der Steuerung durch den

Hypophysenvorderlappen unterworfen bleibt und somit insgesamt eine adaptive Funktionssteigerung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems. Dennoch bedeutet dieser Hypercortizismus bei Adipositas ähnlich wie beim Cushing-Syndrom eine Belastung des Inselsystems, das bei entsprechend hereditärer Disposition schließlich versagen muß.

Nach VAGUE et al. (301) ist vor allem für die "androide" Form der Fettsucht der Hypercortizismus und hier besonders der Hypercortisolismus ein kennzeichnendes Symptom, das durch Abmagerung rückgängig gemacht werden kann, jedoch als hereditär prädisponierender Faktor in der Konstitution verankert zu sein scheint. Dieser Hypercortizismus ist zusammen mit der gleichermaßen übermäßigen Androgenproduktion der Nebennierenrinde für die charakteristische Fettablagerung in der oberen Körperhälfte verantwortlich zu machen.

Diese Betrachtungsweise sollte keine Rückkehr zur heute mit Recht verlassenen Auffassung der Fettleibigkeit als Endokrinopathie sein. Es sollte jedoch, wie schon eingangs bemerkt, gezeigt werden, daß die Adipositas nicht nur als reines Bilanzproblem abzutun ist, sondern daß dieses Problem vielmehr von verschiedenen Seiten aus beleuchtet werden muß, um die offenbar vielverzweigte Genese und deren vielfältigen Folgen vermuten zu können. Auch sollte bei allen Entdeckungen auf dem Gebiet der Fettsucht nach GASTINEAU (102) immer kritisch bedacht werden, ob eine gefundene Störung nicht nur die Folge, sondern die tatsächliche Ursache der Adipositas ist.

Zusammenfassend können wir nach dem Stand unseres Wissens um die Pathogenese der Fettsucht sagen, daß die den physiologischen Bedarf überschreitende Nahrungsaufnahme von grundlegender Bedeutung ist. Die Faktoren jedoch, die zu dieser Mehraufnahme führen und mit ihr verbunden sind, müssen vielfältiger Natur sein und sind nur zu einem kleinen Teil gesichert.

B. DIABETES MELLITUS

1. Biochemie des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus kann allgemein als eine durch relativen oder absoluten Insulinmangel bedingte Verwertungsstörung der Glucose durch die Zelle betrachtet werden. Als Folge des Unvermögens der Glucose in die Zelle einzutreten, häuft sie sich im Blut an. Es kommt zu Hyperglycämie und bei Überschreiten der Nierenschwelle zu Glycosurie, den klassischen Symptomen des Diabetes mellitus. Zur Aufrechterhaltung der diabetischen Hyperglycämie sind außer der mangelhaften Glucoseverwertung im Gewebe aufgrund der fehlenden oder absolut verminderten Insulinaktivität noch die gegenregulatorisch, durch Glycogenolyse oder Gluconeogenese wirksamen Hormone Adrenalin, Glucagon, die Glucocorticoide und das somatotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens unbedingt notwendig (66, 174, 200).

Für die Schwere des Diabetes mellitus ist ferner das Ausmaß der aus der Glucoseverwertungsstörung entstehenden Stoffwechselveränderung im Fettgewebe, der Muskulatur und in der Leber verantwortlich.

Im Fettgewebe kommt es infolge der gestörten Glucoseverwertung nach Sistieren der Lipogenese zu gesteigerter Lipolyse und damit zu vermehrtem Austritt von Fettsäuren ins Blut. In der Muskulatur führt die gestörte Glucoseutilisation zu einem Ersatz des unmöglich gewordenen oxydativen Stoffwechsels durch verstärkte Eiweiß- und Fettverwertung, sowie einem Austritt von Aminosäuren ins Blut. Diese dienen der Leber als Kohlenstoffquelle für die gesteigerte Gluconeogenese, während das ebenfalls benötigte DPNH durch den vermehrten Abbau der bei der gesteigerten Lipolyse im Fettgewebe auftretenden freien Fettsäuren bereitgestellt wird.

Als Metaboliten dieser Stoffwechselumstellung findet man im Blut vermehrt freie Fettsäuren, Aminosäuren, Ketonkörper, Cholesterin und mithin einen überschießenden Harnstoffspiegel als Ausdruck einer negativen N-Bilanz (252).

Im folgenden sollen nun die grundlegenden Veränderungen des intermediären Stoffwechsels geschildert werden, die zu diesen für den Diabetes mellitus charakteristischen Umstellungen der Stoffwechselleistung der einzelnen Gewebe führen.

Durch die enge Verknüpfung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, die besonders augenfällig in der gemeinsamen Endstrecke der Abbauewege beider wird, versteht man, daß die der Glucoseverwertungsstörung folgende Störung des Intermediärstoffwechsels komplexer Natur sein muß.

Bekanntlich münden die Abbauewege sowohl der Glucose als auch der Fettsäuren in den nach KREBS benannten Citrat-Zyklus ein.

Die zum größten Teil über den EMBDEN-MEYERHOF-Weg zu Pyruvat abgebaute Glucose tritt nach oxydativer Decarboxylierung zu "aktivierter Essigsäure", wobei unter anderem Coenzym A gebraucht wird, als Acetyl-CoA in den Citrat-Zyklus ein. In diesem großen Sammelbecken laufen die Fäden des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels zusammen; hier gelangen die Zwischenprodukte des Intermediärstoffwechsels entweder zum Aufbau neuen Zellmaterials oder zum Abbau unter Energiegewinn über die angeschlossene Atmungskette.

Die "aktivierte Essigsäure" ist gleichfalls das Abbauprodukt der gesättigten und unverzweigten Fettsäuren, welches zur Endoxydation in den Citrat-Zyklus eingeschleust wird.

Der Auf- und Abbau der Fettsäuren geschieht über den von LYNEN (204) beschriebenen reversiblen "Fettsäure-Zyklus". Der Abbau erfolgt vierstufig nach dem Mechanismus der beta-Oxydation nach KNOOP, wobei nach Aktivierung der Fettsäure durch Coenzym A zu Acyl-CoA nacheinander folgende Reaktionen ablaufen:

1. Dehydrierung einer alpha-, beta-ungesättigten Fettsäure-CoA-Verbindung durch das Enzym Acyldehydrogenase, welches als Wirkgruppe FAD (Flavinadenindinucleotid) enthält.
2. Durch das Enzym Crotonase katalysierte Wasseranlagerung an die Doppelbindung und Umwandlung in eine beta-Hydroxyfettsäure.
3. Die durch die DPN (Diphosphordipyridiniumnucleotid) enthaltene beta-Hydroxyacyldehydrogenase katalysierte Reduktion zum labilen beta-Ketothioester.
4. Abspaltung eines Mol "aktivierter Essigsäure" (Acetyl-CoA) durch thioklastische Spaltung der C-C-Verbindung durch das Enzym beta-Ketothiolase unter Anlagerung eines weiteren Moleküls Coenzym A.

Nach diesem Mechanismus kann die Fettsäure nach wiederholtem Durchgang durch den Zyklus völlig zu "aktivierter Essigsäure" abgebaut werden. Der anfallende Wasserstoff wird durch FAD

und DPN auf die Atmungskette übertragen und damit Energie in Form von ATP gewonnen.

Der Aufbau der Fettsäuren aus Acetyl-CoA nimmt grundsätzlich den gleichen Weg, da der Zyklus, wie oben erwähnt, reversibel ist. Jedoch dienen beim Aufbau als Wasserstoffdonatoren jeweils zwei Moleküle TPNH (reduziertes Tripyridiniumnukleotid), welche an die Stelle von FAD und DPN treten. Diese Moleküle TPNH werden durch den "Pentosephosphat-Zyklus" (PPC), der auch nach seinem Entdecker HORECKER benannt wird, bereitgestellt (142). Hierdurch wird verständlich, daß die Fettsäuresynthese in großem Maße von der Glucoseverwertung abhängt. Damit kommt es, je mehr der Organismus aufgrund der Glucoseverwertungsstörung an hydrierten Tripyridiniumnukleotiden verarmt, zu einer Blockierung der Fettsäuresynthese. In dem Maße wie sie die Fettsäuresynthese blockiert, kurbelt die Hemmung der Glucoseverwertung den Fettsäureabbau an, daß jetzt das ansonsten bei der oxydativen Decarboxylierung des Pyruvats zu Acetyl-CoA benötigte CoenzymA nach Wegfall der konkurrierenden Reaktion dem Fettsäureabbau in vermehrtem Maße zur Verfügung steht, wo es einmal zu Beginn der Reaktion zur Aktivierung der Fettsäure und zum anderen am Ende derselben bei der thioklastischen Abspaltung von Acetyl-CoA benötigt wird. Wiederholte Befunde über einen signifikant erhöhten CoenzymA-Spiegel in der Leber alloxandiatetischer Ratten im Vergleich zu gesunden Tieren scheinen diese Vorstellung zu belegen (320). Auch erklärt sich mit dem verstärkten Fettsäureabbau die schon eingangs beschriebene Fettsäuremobilisierung, welche sich in dem bei Diabetes mellitus erhöhten Blutspiegel an freien Fettsäuren (FFA) zeigt.

Die auf diese Weise in vermehrtem Ausmaß gebildete "aktivierte Essigsäure" überschreitet schließlich die Kapazität des Citrat-Zyklus; hierbei ist das Oxalacetat wohl der wichtigste limitierende Faktor.

Das überschüssige Acetyl-CoA startet daher einen anderen Zyklus, der in diesen Fällen als Ausweichreaktion eintreten muß. Es kondensiert sich unter Abspaltung eines Mol CoenzymA mit Acetacetyl-CoA zu beta-Hydroxy-beta-Methyl-Glutaryl-CoA, welches diesem Abbauweg den Namen "HMG-CoA-Shunt" gegeben hat. Diese Verbindung zerfällt wieder in Acetyl-CoA und freie Acetessigsäure. Es werden damit in diesem Zyklus bilanzmäßig zwei Moleküle Acetyl-CoA in freie Acetessigsäure und zwei Moleküle CoenzymA verwandelt, womit er vor allem der Rückgewinnung von freiem CoenzymA dient.

Die ins Blut gelangende Acetessigsäure kann als beta-Ketosäure entweder spontan zu Aceton decarboxylieren oder sie wird enzymatisch zu beta-Hydroxybuttersäure reduziert. Durch Belegen der Alkalireserve des Blutes entsteht dann das klassische Bild des voll ausgeprägten Diabetes mellitus mit Ketose und Acidose. Interessant für die Pathophysiologie des Diabetes mellitus ist weiterhin die Tatsache, daß beta-Hydroxy-beta-Methyl-Glutaryl unter anderem auch die Vorstufe des Cholesterins ist, was das gleichzeitige vermehrte Auftreten von Cholesterin und Acetessigsäure beim Diabetes mellitus gut erklären könnte.

Da beim Abbau der Fettsäure über den Fettsäurezyclus bis zu Acetyl-CoA nur ein Viertel der Energie derselben ausgenutzt werden kann und da weiterhin der Abbau der Fettsäuren bis auf die Stufe des Acetyl-CoA viel unergiebig ist als der Abbau der Glucose zur gleichen Stufe, müssen für die Gewinnung gleicher Energiemengen aus der Fettsäureoxydation große Mengen von Fettsäure umgesetzt werden und damit wird auch bei gleicher energetischer Wirksamkeit erheblich mehr Acetyl-CoA anfallen (nämlich die 1,65fache Menge). Da zudem der Abbau der Fettsäure bis zur Stufe des Acetyl-CoA im Vergleich zum Abbau der Glucose bis zur gleichen Stufe in weit größerem Umfange reduzierte Pyridiniumnucleotide liefert (z.B. entstehen beim Abbau von 1 Mol Palmitinsäure im Fettsäurezyclus 8 Mol DPNH, während ein Mol Glucose bei der aeroben Glycolyse nur zwei Mol DPNH liefert), ist die Energiegewinnung über den Fettsäurezyclus äußerst unökonomisch was die Belastung der Atmungskette betrifft.

Hieraus wird verständlich, daß bei alleinigem Energiegewinn über den Fettsäurezyclus ohne ablaufenden Citrat-Zyclus sich bald eine ungünstige Verschiebung des Redoxstatus der Zelle auf die Seite der reduzierten Pyridiniumnucleotide ausbildet und es damit zu einem weiteren Engpaß kommt, der letztlich in der Beseitigung des anfallenden Wasserstoffs liegt (125). Den aufgrund der überlasteten Atmungskette energetisch nicht mehr verwertbaren Wasserstoff gibt die Zelle dann unter Energieverlust über die Bildung von beta-Hydroxybuttersäure aus Acetessigsäure ab. Somit dient der oben beschriebene HMG-Shunt dazu, einmal durch Rückgewinnung von freiem Coenzym A und zum anderen durch Beseitigung des nicht verwertbaren Wasserstoffs, dem diabetischen Organismus die,

wenn auch äußerst unökonomische, so doch wichtigste Energiegewinnung über den Fettsäurezyclus zu erhalten.

Das in der diabetischen Leber beobachtete Absinken der energiereichen Phosphate spricht jedoch dafür, daß trotz gesteigertem Fettsäureabbau nicht die nötige Energieversorgung gewährleistet ist (141).

Diese einleitende Darstellung sollte die aufgrund bekannter physiologisch-chemischer Daten grundsätzlich möglichen Störungen des intermediären Stoffwechsels in der Folge einer diabetischen Glucoseverwertungsstörung aufzeigen. Daß diese genannten Veränderungen nicht bei allen Diabetikern auftreten, sondern in unterschiedlicher Ausprägung gefunden werden, hängt sehr von dem Ausmaß und der Art des Insulinmangels ab.

Der Kliniker unterscheidet daher beim Diabetes mellitus nach bestimmten, im folgenden zu beschreibenden Gesichtspunkten zwischen mehreren Manifestationstypen.

2. Diabetes mellitus-Typen

Nach dem Manifestationsalter des Diabetes mellitus unterscheidet man heute grundsätzlich zwei Diabetestypen.

Von juvenilem oder "early-" bzw. "growth-onset" Diabetes spricht man, wenn der Diabetes schon bei Kindern und jungen Erwachsenen noch vor dem dreißigsten Lebensjahr auftritt. Manifestiert sich die diabetische Stoffwechselstörung dagegen erst im reiferen Erwachsenenalter nach den 40er Jahren, dann spricht man von einem Alters- oder "maturity-onset" Diabetes.

Mit diesen nach zeitlichen Gesichtspunkten unterschiedenen Diabetestypen decken sich weitere wesentliche klinisch, pathophysiologisch und pathologisch-anatomisch wohl distinkte Merkmale.

a. Der juvenile Typ

Im jugendlichen Alter trifft man häufig einen labilen, insulinempfindlichen und zur Ketoacidose neigenden Diabetes mellitus an. Diese Patienten sind meist norm- oder untergewichtig und neigen zum asthenischen Habitus (diabète maigre); auch können sie ihr Gewicht durch adäquate Kohlenhydraternährung und Insulinsubstitution gut aufrechterhalten. Man findet bei ihnen einen sehr niedrigen oder über-

haupt nicht nachweisbaren Insulinspiegel im Plasma, gemessen an der insulinähnlichen Wirksamkeit (ILA) des Serums am Rattenzwerchfell (117).

Das pathologisch-histologische Bild der Langerhansschen Inseln ist beim juvenilen Diabetes je nach klinischer Verlaufsform unterschiedlich ausgeprägt, d.h. bei akutem Verlauf, der innerhalb 8 Wochen nach Krankheitsbeginn ad exitum führt, und bei der chronischen Form, die erst 9 bis 19 Jahre nach Auftreten des Diabetes zum Tode führt (206). Beim akuten juvenilen Diabetes fand GEPTS (105) in keinem seiner untersuchten 22 Fälle normale Langerhanssche Inseln; sie waren alle von unregelmäßiger Form und variablem Ausmaß. Es fanden sich häufig kleine Zellen, die sich weder mit dem Gomori-Verfahren, noch mit der Versilberung identifizieren ließen. In den in großer Zahl gefundenen hypertrophischen und völlig degranulierten Beta-Zellen waren histochemisch aus Ribonucleinsäure bestehende "Körnchen", die in normalen Beta-Zellen nicht gefunden werden und die für eine stark erhöhte synthetische Funktion der Beta-Zellen sprechen, häufig zu sehen. Daneben findet man die für den juvenilen Diabetes typische Beta-Zell-Riesenkerne, sowie Vakuolisierung und ballonierende Degeneration (103, 105, 191). Auch sieht man häufig eine lymphocytäre Infiltration des Inselstromas, ein von LE COMPTE (190) als "Insulinitis" beschriebenes Bild, das sich teils als Folge einer Infektion (z.B. mit dem adenotropen Mumpsvirus), teils als resorptive Zellinfiltration nach Beta-Zellzerstörung deuten läßt. GEPTS (105) fand eine deutlich gegenüber der Norm verringerte Gesamtzahl von Beta-Zellen bei der akuten Verlaufsform des juvenilen Diabetes. Beim chronischen juvenilen Diabetes fand er außer atrophischen, kleinen indifferenten Zellen überhaupt keine Beta-Zellen mehr. Man kann sich das pathogenetische Geschehen demnach folgendermaßen erklären:

Die aufgrund einer unbekannten Noxe zugrunde gegangenen oder zumindest funktionsuntüchtig gewordenen Beta-Zellen werden zunächst noch durch die sich in einer sekretorischen Hyperfunktion befindenden, intakt gebliebenen Beta-Zellen ersetzt, wodurch noch eine Zeitlang ein normaler oder selbst supranormaler Blutinsulinspiegel aufrechterhalten wird. Dieses labile Gleichgewicht wird aber immer anfälliger gegenüber den verschiedensten Noxen, wie z.B. einer interkurren-

ten Infektion, und damit kommt es bei einem progredienten Beta-Zellzerfall und gleichzeitiger ungenügender Beta-Zellneubildung schließlich zum völligen Versagen der endogenen Insulinsekretion und zur diabetischen Stoffwechselentgleisung.

Somit gleicht der Typ des juvenilen oder "growth-onset" Diabetes einem mehr oder weniger ausgeprägtem Insulinmangeldiabetes, wie man ihn im klassischen Tierexperiment nach Zerstörung der Beta-Zellen durch Alloxan oder durch Pankreatektomie erzeugen kann.

b. Altersdiabetes

Der im reifen Erwachsenen-Alter auftretende Diabetes mellitus unterscheidet sich in allen oben erwähnten Punkten grundsätzlich von der jugendlichen Form.

In der Regel sind die Patienten insulinunempfindlich, stabil und Ketoacidose-resistent. Meist besteht eine Übergewichtigkeit bis ausgeprägte Adipositas (diabète gras). Bei Gewichtsreduktion bessern sich bekanntlich die diabetischen Symptome und die zuvor stark verringerte Glucosetoleranz normalisiert sich wieder vollkommen. Die insulinähnliche Aktivität (ILA) ist hoch bis übernormal (111). VALLANCE-OWEN und LILLEY (305) zeigten, daß das Plasma adipöser Diabetiker und Prädiabetiker eine antagonistische Wirkung auf in vitro zugeführtes Insulin ausübt, welche bei Kontrollseren in der gleichen Konzentration ausbleibt. Die antagonistisch wirksame Substanz wurde zuvor von VALLANCE-OWEN (302, 304) als "Synalbumin" beschrieben, d.h. der Antagonismus ist von einer komplexen Substanz abhängig, die sich aus einem Molekül Albumin und einem kleineren Molekül zusammensetzt, wobei letzteres als die "B"-Kette des Insulinmoleküls identifiziert werden konnte (88). ENSINCK et al. (89) zeigten ferner, daß das Insulinmolekül bei seinem Durchgang durch die Leber in zwei Ketten gespalten wird: in eine "A"-Kette und eine "B"-Kette, wobei die "B"-Kette an Albumin gebunden den als "Synalbumin" bezeichneten Insulinantagonisten darstellt.

LOWY et al. (203) konnten zeigen, daß dieser Insulinantagonist die Insulinwirkung am Muskel hemmt, jedoch nicht am Fettgewebe. Die somit bevorzugt das Fettgewebe betreffende

übernormal hohe insulinähnliche Wirksamkeit fördert die Lipogenese und scheint gut mit der beim "maturity-onset" Diabetestyp regelmäßig gefundenen Adipositas in Einklang zu stehen. Wenn auch die Faktoren, die die unterschiedliche Wirksamkeit des Insulins an der Muskulatur und dem Fettgewebe bedingen noch umstritten sind, so bleibt dennoch die das Fettgewebe bevorzugende Insulinwirksamkeit eine feststehende Tatsache. VALLANCE-OWEN (303) folgert hieraus, daß die Adipositas nicht die Ursache, sondern die Folge der diabetischen Stoffwechselstörung sein muß. Es führt somit jede insulinsubstituierende Therapie bei diesen Patienten zu weiterer Gewichtszunahme durch Unterstützung der Lipogenese. Den gleichen Effekt haben durch Erhöhung des endogenen Insulins auch die Sulfonylharnstoffe (138). WILLIAMS (324) nimmt an, daß dieser lipogenetische Prozeß eine Grenze erreicht, die der Blutzucker nicht übersteigen kann. Die dann entstehende Hyperglycämie mit folgender Glycosurie können als biologische Schutzphänomene betrachtet werden, um das diabetogen-lipogene Geschehen zu limitieren.

Mit den Befunden von VALLANCE-OWEN (302-305) und LOWY et al. (203) stimmen auch die Untersuchungsergebnisse von SAMAAAN et al. (262) gut überein, die ein "typisches" und ein "atypisches" Insulin nachwiesen, wobei das "typische" Insulin in seiner Wirksamkeit und seinem Chemismus dem kristallinen Insulin vollkommen gleicht, während das "atypische" Insulin erst nach der Leberpassage zu finden ist und nur am Fettgewebe wirksam wird bei gleichzeitiger Hemmung der Insulinwirkung am Muskel. Auch die von ANTONIADES et al. (4-6) beschriebenen Formen des "freien" und des als Protein-Insulin-komplex "gebundenen" Insulins lassen sich hier anfügen. Ob jedoch die von FROESCH (100) in vitro nachgewiesenen, durch echte Antikörper "hemmbare" und "nicht hemmbare" Insulinaktivität mit den oben beschriebenen unterschiedlichen Insulinaktivitäten in Zusammenhang steht, erscheint fraglich.

Während beim jugendlichen Diabetes die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Langerhansschen Inseln dem bei alloxandiabetischen Tieren gefundenem Bild am ehesten gleichen, gibt es für den Zustand beim altersdiabetischen Inselzellsystem keine tierexperimentellen Vergleiche.

Die Inselzellgröße zeigt im Vergleich zum Gesunden keine wesentlichen Abweichungen von der Norm (134). Eine Einlagerung von Fett findet man in 80% der Fälle beim "maturity-onset" Diabetes (188). Auch ist das extrahierbare Insulin beim Altersdiabetes weniger reduziert als beim juvenilen Diabetes (182; 326, 327). Ein häufig erhobener Befund ist die

Inselzellhyalinose, die nach zahlreichen Untersuchungen mit steigendem Lebensalter auch bei Nicht-Diabetikern zunimmt, jedoch beim Diabetiker im Vergleich zu Kontrollfällen einen früheren und höheren Gipfel erreicht (83, 103, 130, 131, 277, 307). Die Bedeutung der Inselzellhyalinose ist umstritten. Sie besteht aus amyloidähnlichen Proteinen und Lipiden, was zur Bezeichnung Lipohyalin geführt hat (131). Möglicherweise kommt der Hyalinose als Barriere zwischen Zelle und Kapillare eine diabetogene Wirkung aufgrund der Hemmung der Insulinabgabe aus den Beta-Zellen zu (131). Dennoch kann ein Kausalzusammenhang dieser Veränderungen mit dem Altersdiabetes nicht als endgültig geklärt betrachtet werden.

Die bis auf die Hyalinose durchaus normalen anatomischen Befunde der Bauchspeicheldrüse und die meist übernormal erhöhte insulinähnliche Wirksamkeit (ILA) des Plasmas beim Altersdiabetes sprechen für einen vom jugendlichen Diabetes völlig verschiedenen Entstehungs- und Wirkungsmodus der diabetischen Stoffwechselstörung bei diesem Diabetestyp.

Hier muß man eher eine Störung der Regulation von Synthese, Speicherung, Abgabe und peripherem Wirksamwerden des Insulins annehmen, als einen einfachen Mangel an Insulin. PFEIFFER et al. (238) konnten eine gestörte Dynamik der Insulinsekretion beim Altersdiabetes feststellen, indem sie die insulinähnliche Aktivität (ILA) mit der Rattenfettgewebsmethode nach Glucose, Tolbutamid und Wachstumshormon bestimmten. Nach Glucosegabe zeigte der Altersdiabetiker im Vergleich zu gesunden Probanden eine Insulinsekretionsstarre, wie der Verlauf der STAUB-TRAUGOTT-Kurve erwarten ließ.

Nach Sulfonylharnstoffbelastung stieg die ILA wie beim Gesunden normal an und zeigte erst nach wiederholter Belastung eine verlängerte Refraktärperiode bis zur Wiederansprechbarkeit. Diese von den Autoren als "inkomplette Insuffizienz" der Beta-Zellen des Altersdiabetes gedeutete verzögerte Regeneration und gestörte Produktion von Insulin wurde noch deutlicher nach Belastung mit Wachstumshormon. Hyperglycämie und Acidose zeigten hier die Erschöpfung der Beta-Zellen an.

Neben dieser Starre und Einschränkung der Insulinsekretion, welche letztlich das inkretorische Organ selbst betreffen und mit der oben beschriebenen hyalinen Membranver-

dickung gut in Einklang gebracht werden können, muß man ferner noch eine Störung der peripheren Insulinwirksamkeit annehmen. So ist an das schon oben erwähnte, beim Diabetiker vom "maturity-onset" Typ in hoher Konzentration nachzuweisende "Synalbumin" zu erinnern, dem VALLANCE-OWEN (303) aufgrund seiner peripheren Hemmung des Insulins große Bedeutung in der Pathogenese des Diabetes mellitus zumißt.

ANTONIADES et al. (4-6) beobachteten beim Diabetiker Störungen in der Lösung des freien wirksamen Insulins von dem biologisch unwirksamen Protein-Insulin-Komplex, indem es ihnen gelang, das "gebundene" Insulin an Kationenaustauscher zu adsorbieren. Auch die Befunde von WRENSHALL (326, 327) und LACY (182) eines kaum verringerten Insulin-gehaltes der Beta-Zellen bei Altersdiabetikern gegenüber Gesunden lassen an eine periphere Verwertungsstörung des Insulins denken.

Einen Hinweis auf eine solche periphere Störung ergaben auch die Versuche von DITSCHUNEIT et al. (74), die die Glucoseassimilation bei Gesunden und Diabetikern bestimmten und sie mit der gleichzeitig gemessenen Serum-Insulinwirksamkeit verglichen. Da die Größe der Assimilation von intravenös verabfolgter Glucose, d.h. ihr Eintritt in die Zelle von dem zur Verfügung stehenden Insulin abhängt (56, 96), müßte eine enge Beziehung zwischen dem Blutzuckerabfall und der extrazellulären biologisch aktiven Insulinkonzentration bestehen. Die Untersuchungen ergaben jedoch, daß die Gesunden mit dem größten Assimilationskoeffizienten die kleinste Seruminsulinwirkung am epididymalen Rattenfettgewebe zeigten, während Diabetiker mit geringerer Glucoseassimilation eine signifikant höhere insulinähnliche Wirkung im Nüchternserum aufwiesen. Somit besteht zwischen der "insulin-like-activity" und der peripheren Glucoseverwertung scheinbar kein Zusammenhang. Es erwies sich jedoch, daß 30 Minuten nach der Glucoseinjektion bei den Stoffwechselgesunden die Seruminsulinwirkung anstieg, während bei den Diabetikern die hohen Ausgangswerte eher eine abfallende als ansteigende Tendenz zeigten. Weiterhin konnten die Autoren nachweisen, daß die nach Glucosegabe bei den Stoffwechselgesunden erfolgende Verschiebung der "insulin-like-activity" vom beta- und gamma-Globulinbereich in den alpha-1-Globulin- und Albuminbereich, d.h. vom biologisch unwirksamen "gebundenen"

Insulin zum biologisch wirksamen "freien" Insulin bei den Diabetikern ausblieb. Beim Gesunden stieg der Anteil des "freien" Insulins nach Glucosegabe regelmäßig an, während der des "gebundenen" abfiel. Das nach Glucosegabe beim Diabetiker nicht frei werdende Insulin läßt sich jedoch in vitro durch Fettgewebsextrakte freisetzen (326, 327).

Inwieweit diese Störung der peripheren Insulinfreisetzung mit der starren und erschöpfbaren Insulinproduktion in Zusammenhang steht und für die Pathogenese des Diabetes mellitus von Bedeutung ist, läßt sich heute im einzelnen noch nicht überblicken.

c. Prädiabetes und latenter Diabetes

Von Bedeutung ist, daß die oben erwähnten Befunde, wie der übernormal hohe und starre, nicht auf Glucoseaufnahme ansprechende Seruminsulinspiegel und das Unvermögen, auf einen Glucosereiz hin, biologisch wirksames Insulin aus seiner gebundenen Form freizusetzen, in gleicher Weise wie beim manifesten Altersdiabetes bei Individuen mit genetischer Diabetesbelastung, die aber selbst noch keinerlei diabetische Symptome aufweisen, zu finden sind (74). VALLANCE-OWEN (304, 305) fand darüberhinaus bei solchen familiär belasteten Individuen mit normaler Glucosetoleranz eine gegenüber Stoffwechselgesunden deutlich erhöhte Plasmainsulinaktivität am epididymalen Rattenfettgewebe, die vergleichbar mit den bei Diabetikern des "maturity-onset" Typs gefundenen Werten war; auch hier ist die das Fettgewebe bevorzugende Insulinaktivität bemerkenswert.

Es besteht somit offenbar eine genetisch determinierte Veranlagung zum Diabetes mellitus. Auf die Möglichkeit der Vererbbarkeit des Diabetes mellitus schließt man vor allem aus dem übernormal gehäuften Auftreten der diabetischen Stoffwechselstörung in bestimmten Sippen. Eine Vielzahl auf diesem Gebiet publizierter Untersuchungen scheint dies zu bestätigen (42, 43; 234; 240; 286; 294).

NEEL (223) fand bei scheinbar stoffwechselgesunden Verwandten von Diabetikern im Vergleich zu solchen ohne diabetische Familienanamnese eine auffällig große Zahl pathologischer Blutzuckerkurven nach oraler Glucosebelastung als Ausdruck einer verschlechterten Kohlenhydrattoleranz, obgleich die Untersuchten keinerlei weiteren allgemeinen diabetischen

Symptome, wie Polyurie, Polydipsie oder allgemeine Schwäche zeigen.

STEINBERG (285) kam zu dem Schluß, daß ein hoher Prozentsatz von Personen genetisch zum Diabetes neigt, die aber durch die gebräuchlichen Testmethoden nicht aufgedeckt werden können. Hierfür sprechen auch die neueren Befunde von VALLANCE-OWEN (304, 305), der zeigte, daß sich in einer von ihm untersuchten Sippe der übernormal hohe Gehalt des Plasmas an Insulinantagonisten in Form des "Synalbumins", das er letztlich als Ursache des diabetischen Stoffwechselversagens ansieht, von manifest diabetischen Eltern dominant auf ihre Nachkommen vererbte, welche außer diesen vermehrten Antagonisten keinerlei nachweisbare Störung des Kohlenhydratstoffwechsels aufwiesen.

Weiterhin gibt es gewisse Anhaltspunkte für eine gemeinsame genetische Anlage des Diabetes mellitus und der Fettsucht. Bei Eltern adipöser Patienten wurde das Zusammentreffen von Adipositas und Diabetes mellitus zwei- bis zehnmal so häufig als bei Normalgewichtigen beobachtet (95). Andere Nachforschungen erbrachten umgekehrt bei adipösen Diabetikern in 25% ein familiäres Vorliegen eines Diabetes mellitus und in 60% eine familiäre Häufung von Fettsucht (222). Erwähnenswert ist ferner die Beobachtung von einem Paar ein-eiiger Zwillinge durch WARKANY et al. (310): Diese Zwillinge waren mit Diabetes durch die mütterliche Familie belastet, während Fettsucht sowohl in der mütterlichen als auch in der väterlichen vorlag. Beide Zwillinge waren hinsichtlich der untersuchten Blutfaktoren völlig konkordant, bis mit acht Jahren der eine Zwilling einen Diabetes entwickelte und klein und mager blieb, während der andere fettsüchtig wurde und bis zu seinem 28ten Lebensjahr keinen Diabetes entwickelte.

Diese Befunde sprechen wiederum für die enge Beziehung von Fettsucht und Diabetes mellitus und man könnte vermuten, daß vielleicht ein einzelnes oder zwei eng benachbarte Gene für diese Stoffwechselstörungen verantwortlich sind (2).

Nach all diesen Befunden, die eine erbliche Disposition für einen Diabetes mellitus sehr wahrscheinlich machen, muß man annehmen, daß vor der klinischen Erstmanifestation eines Diabetes mellitus ein als "prädiabetisch" zu bezeichnendes Stadium liegt, in welchem die angeborene Neigung zur späteren

diabetischen Entgleisung des Stoffwechsels schon vorhanden ist, sich aber in den meisten Fällen unserem Nachweis entzieht.

JACKSON (150) definiert den "Prediabetes" als "the state of a person during the period before he or she becomes plainly and clinically diabetic, in which however there exists a latent abnormality which may show itself under certain specific conditions". Ähnlich erklärt CONN (58) den Prädiabetes als Zustand von der Geburt an bis zum Moment der endgültigen klinischen Diagnose der diabetischen Veränderung.

Hiernach ist der Prädiabetes im eigentlichen Sinne kein klinischer Begriff, da die Diagnose streng genommen immer nur retrospektiv gestellt werden kann.

Der Prädiabetes ist genau zu trennen von dem latenten, milden, asymptotisch oder subklinischen Diabetes, Begriffe, die alle Synonyma sind für jenen Zustand, der sich zu irgendeinem Zeitpunkt an die prädiabetische Phase anschließend, schließlich zum klinisch manifesten Diabetes mellitus überleitet (213). In dieser Phase des latenten Diabetes wird die Neigung des Kohlenhydratstoffwechsels zur diabetischen Entgleisung durch verstärkte antidiabetische Regulation, also letztlich durch eine gesteigerte Aktivität des Inselapparats unter normalen Bedingungen noch ausgeglichen. Bei Belastung mit Kohlenhydraten, die man auch zu diagnostischen Zwecken ausführt, versagt jedoch die Aktivität des Inselapparats und die klinisch latente Stoffwechsellage wird offenbar. Während es daher für den latenten Diabetes als zuverlässige Zeichen bestimmte Provokationsmethoden gibt, kennt man für den Prädiabetes nach obiger Definition nur bedingt zuverlässige Zeichen und Hinweise. Dennoch muß man nach den heutigen Erfahrungen, wie beispielsweise der schon erwähnten übernormal hohen insulinähnlichen Aktivität, der erschwerten Freisetzung inaktiven Insulins im Serum solcher Prädiabetiker und weiterer noch zu beschreibender Veränderungen ein solches Stadium annehmen, wenn auch vollkommene Nachweismethoden heute noch fehlen.

Auf die Möglichkeit des Bestehens solcher prädiabetischer Zustände wurde man erstmalig bei der Beobachtung flüchtiger diabetischer Symptome während der Schwangerschaft und danach auftretenden Fruchtschäden aufmerksam (21). Dies wird leicht

verständlich, wenn man bedenkt, welch besonderen Leistungsanspruch die Gravidität an das gesamte Endokrinium darstellt. HOET (139, 140) hat mit Recht darauf hingewiesen, daß die Schwangerschaft eine Domäne der Frühdiagnose von Endokrinopathien darstellt. Im Gefolge der Gleichgewichtsverlagerung der endokrinen Regulationssysteme während der Gravidität kommt es unter anderem zu einem Hypercortizismus und zu einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumshormon, was insgesamt einer diabetogenen Umorientierung des gesamten Endokrinium gleichkommt und damit an einen hereditär vorbelasteten Inselapparat erhöhte Anforderungen stellt, denen dieser je nach Ausmaß der Belastung nicht mehr nachkommen kann.

Es ist somit nicht verwunderlich, daß der größte Teil der heute bekannten Verdachtssymptome auf eine vermutlich bestehende prädiabetische Stoffwechsellage aus dem geburts-hilflichen Bereich stammt.

Die in der Hauptsache von JACKSON (149-152) zusammengestellten Hinweise auf einen Prädiabetes sollen im folgenden wiedergegeben werden:

1. Diabetische Familienanamnese. Diese liegt vor, wenn die Eltern oder nahe Blutsverwandte, wie Geschwister oder Zwillingspartner an einem manifesten Diabetes mellitus leiden.
2. Eine oder mehrere Geburten übergroßer, überschwerer und fetter Früchte mit "cushingoidem" Aussehen ("big babies"). Diese werden meist totgeboren oder sind so lebensschwach, daß sie in vielen Fällen schon in den ersten Lebenswochen sterben. Gemeinsam mit den gehäuften Aborten machen sie die erhöhte perinatale Sterblichkeit bei den prädiabetischen Müttern aus. MESTWERDT (215) schlug für diese auch als Riesenkinder beschriebenen Früchte die Bezeichnung "Fetus dysmaturus" vor, die das bei diesen Früchten auffallende Mißverhältnis aller Reifezeichen als Ausdruck einer "trügerischen Reife" kennzeichnet.
3. Gehäufte Aborte
4. Geburten congenital mißgebildeter Kinder
5. Wiederholte Schwangerschaftsgestosen
6. Verstärkte Schwangerschaftsglycosurien
7. Überschwere Placenten, Placenta-Ödem und Hydramnion

8. Übermäßige Laktation

9. Rasche, nicht ödembedingte Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Auch schnelle Gewichtszunahme sofort im Anschluß an die Gravidität ist verdächtig.

Außerhalb der Schwangerschaft kommen als weitere verdächtige Zeichen in Frage:

10. Adipositas

11. "Temporary diabetes" während akuter Stressituationen, wie Verbrennungen, schwere Frakturen, chronischen und akuten Infektionskrankheiten.

12. Gicht als hereditäre, oft mit Diabetes mellitus und Adipositas einhergehende Stoffwechselkrankheit (87) ist bei klinisch nichtdiabetischen Individuen ebenfalls auf Prädiabetes verdächtig.

13. Xanthomatosen, essentielle xanthomatöse Hypercholesterinämie, idiopathische Hyperlipämie.

14. Spontanhypoglycämien als Ausdruck eines auf eine Störung der Blutzuckerregulation verdächtigen "prädiabetischen Hyperinsulinismus" (301).

Während die unter 1. und 2. angegebenen Hinweise als "hochsuspekt" für einen Prädiabetes gelten können, kann man die weiterhin angeführten Zeichen nach OBERDISSE (229) nur als "suspekt" bezeichnen, da sie nicht unbedingt für einen Prädiabetes pathognomonisch sind und mitunter auch bei sicher Stoffwechselgesunden beobachtet werden können.

Als regelmäßigen Befund beobachteten JACKSON und WOOLF (149, 152) bei den obduzierten überschweren totgeborenen Früchten von auf Prädiabetes verdächtigen Müttern eine Hypertrophie der Langerhansschen Inseln. Diese nahmen von 1,3% bei aus bekannten Gründen gestorbenen Neugeborenen -- Rh-Inkompatibilität oder zur Zeit der Gravidität schon bestehender mütterlicher Diabetes ausgeschlossen -- bis auf 7% des gesamten Pankreasgewebe bei Früchten prädiabetischer Mütter zu. Weiterhin war das Verhältnis von Alpha- zu Beta-Zellen innerhalb der Inseln, die bei normalen Neugeborenen 60% - 70% Alpha-Zellen enthalten, bei den Kindern prädiabetischer Mütter gerade umgekehrt. Die zahlenmäßig vermehrten Beta-Zellen zeigten darüberhinaus als Ausdruck einer übermäßigen Insulinspeicherung einen ungewöhnlichen Granulationsgrad.

JACKSON und WOOLF (152) beobachteten außerdem bei ihren aufgrund der oben genannten Hinweise auf eine prädiabetische Stoffwechsellage verdächtigen Schwangeren während oder auch kurz nach der Schwangerschaft nach einmaliger oraler Glucosebelastung mit 50g Glucose geringe Veränderungen der Blutzuckerkurve, die noch nicht als diabetisch, aber nach Ansicht der Autoren doch als pathognomonisch für eine vorliegende prädiabetische Stoffwechselsituation zu werten waren. Besonders verdächtig schienen ihnen Blutzuckerwerte von 130 oder 140 mg% zwei oder zweieinhalb Stunden nach der oralen Glucosebelastung. Anschließende Langzeitbeobachtungen dieser vermutlich prädiabetischen Frauen bestätigten die Annahme; es zeigte sich in allen Fällen im Laufe von mindestens drei bis höchstens fünf Jahren eine zunehmende Verschlechterung der Glucosetoleranz und damit die progrediente Entwicklung auf einen manifesten Diabetes mellitus hin.

3. Methoden zur Früherfassung des Diabetes mellitus

Im folgenden sollen die zur Früherfassung des Diabetes mellitus gebräuchlichen Testverfahren besprochen werden.

a) Cortison-Glucosetoleranztest

Während die oben beschriebenen Methoden zur möglichen Erfassung einer prädiabetischen Stoffwechsellage und deren Anzeichen nur bei schwangeren Frauen Anwendung finden können, glauben FAJANS und CONN (90-93) eine genügend sensible Methode zur Erfassung dieser frühesten Phase der diabetischen Stoffwechselstörung gefunden zu haben, die auch außerhalb der Schwangerschaft eine Gültigkeit besitzt und die gleichzeitig eine Abgrenzung des Prädiabetes gegen den latenten oder milden Diabetes gestattet.

Sie beschrieben eine Modifikation des gewöhnlichen Glucosetoleranztests (GTT), indem sie achteinhalb und zwei Stunden vor der Glucosebelastung je 50mg Cortison (bei Probanden mit über 80kg Körpergewicht 62,5mg) oral verabreichten. Auf diese Weise vollzogen sie experimentell einen Teil der humoralen Verhältnisse der Schwangerschaft nach, in der physiologischerweise ein leichter Hypercortizismus besteht, der dann bei einem vorliegenden Prädiabetes zeitweise pathologische Veränderungen der Glucosetoleranz auslösen kann (139,

140). Damit wird gleichzeitig verständlich, daß der Cortison-Glucosetoleranztest (CGTT) innerhalb der Schwangerschaft keine besseren Ergebnisse liefern kann als der einfache Standard-Glucosetoleranztest (150-152, 229). Beim Cortison-Glucosetoleranztest (CGTT) löst man demnach mit geringen Dosen eines Glucocorticoids, welche bei einem Stoffwechselgesunden die Blutzuckerregulation nicht beeinflussen, bei entsprechend hereditär disponierten Menschen eine diabetogene Wirkung aus, die sich dann in einer verschlechterten Kohlenhydrattoleranz zeigt.

Blutzuckerwerte über 160mg% eine Stunde und über 140mg% zwei Stunden nach oraler Belastung mit 50g Glucose gelten als positiv, d.h. sie sprechen für eine vorliegende prädiabetische Stoffwechselsituation, während Werte unter 160mg% bzw. 140mg% als unverdächtig gelten. In ähnlicher Weise bewerteten JACKSON und WOOLF den einfachen Glucosetoleranztest während der Schwangerschaft, was wiederum für die grundsätzliche Verwandtschaft dieser beiden Testmethoden spricht.

FAJANS und CONN (90-93) wandten den Cortison-Glucosetoleranztest (CGTT) nach den genannten Kriterien auf ein Untersuchungsgut an, das sich aus 393 Nichtdiabetikern mit diabetischer Verwandtschaft und 105 Kontrollfällen ohne diabetische Familienanamnese zusammensetzte. Sie fanden bei den Stoffwechselgesunden ohne diabetische Familienanamnese in 96% einen negativen Testausfall und in 4% einen positiven; bei den 393 Nichtdiabetikern mit diabetischer Verwandtschaft zeigten dagegen in 26% der Fälle die Blutzuckerkurven einen pathologischen Verlauf, während in 74% der Fälle ein negatives Ergebnis gefunden wurde. Wenn auch die Altersverteilung in beiden Gruppen gleich war, zeigten sich die positiven Testausfälle bevorzugt in den oberen Altersklassen. Fälle mit fraglich diabetischen Ergebnissen bei dem zum Vergleich ausgeführten Standard-Glucosetoleranztest zeigten nach vorheriger Cortisongabe in 90% ein positives Ergebnis. Die Autoren konnten außerdem über eine Zeit von sieben Jahren 128 scheinbar stoffwechselgesunde Verwandte von manifesten Diabetikern verfolgen. Von diesen entwickelten 57 nach dem Testausfall als Prädiabetiker eingestufte Individuen in 35% der Fälle innerhalb der beobachteten Zeit einen Diabetes mellitus, während von den 71 übrigen nach dem CGTT unverdächtigen Fällen nur 2% einen klinisch manifesten Diabetes entwickelten.

Diese ermutigenden Ergebnisse von FAJANS und CONN, die, wenn auch nicht in allen Fällen, so doch in einem beachtlichen Teil, in einem klinisch gänzlich unverdächtigen Stadium eine Voraussage auf eine später sich voll entwickelnde diabetische Störung zu erlauben schienen, konnten in der Folgezeit

nicht von allen Untersuchern gleichmäßig bestätigt werden.

WEST (316) konnte in einer ähnlichen Untersuchung die Ergebnisse von FAJANS und CONN bestätigen: auch er fand bei einer signifikant größeren Anzahl von klinisch Nichtdiabetikern mit diabetischer Familienanamnese nach Cortison eine verringerte Glucosetoleranz im Vergleich zu Normalpersonen. Zugleich stellte er fest, daß ein positives Ergebnis häufiger bei älteren als bei jugendlichen Probanden zu finden war.

GERMAN (106) fand bei einer Gruppe von 80 Personen, deren eine Hälfte ausgeprägt adipös war und die andere normgewichtig keine signifikanten Unterschiede im Testausfall bei Adipositas und Normgewichtigkeit. Dies läßt sich möglicherweise mit dem bei Adipösen schon bestehenden Hypercortizismus erklären, der auch hier ähnlich wie während der Gravidität einen eindeutigen Testausfall verhindert.

LAMBERT et al. (183) verglichen in einem Kollektiv von 300 Fällen, welches 43 manifeste Diabetiker, 113 Nichtdiabetiker mit familiärer Diabetesbelastung und 144 Kontrollfälle ohne diabetische Verwandte einschloß, die Ergebnisse des Standard-Glucosetoleranztest (GTT) und des Cortison-Glucosetoleranztest (CGTT). Während der gewöhnliche Glucosetoleranztest keinerlei Unterschiede zwischen den familiär belasteten Personen und der Kontrollgruppe ergab, zeigten nach Cortisonvorbehandlung immerhin 24% der familiär diabetisch belasteten Fälle ein positives Ergebnis gegenüber 6% der stoffwechselgesunden Kontrollfälle ohne diabetische Familienanamnese.

Von anderen Autoren wurden in der Folgezeit weitere Modifikationen des Cortison-Glucosetoleranztest (CGTT) angegeben.

SANDERS (263) ersetzte Cortison durch Prednisolon und kam bei Vergleich von erblich belasteten Nichtdiabetikern und Kontrollpersonen ohne diabetische Familienanamnese zu den gleichen Ergebnissen wie zuvor FAJANS und CONN. Auch sie fand, wie schon WEST (316), eine Altersabhängigkeit der Ergebnisse, wobei der Test für Individuen über 40 Jahre am meisten verlässlich schien.

JOPLIN et al. (154) gaben den "Prednison-Glycosurie-Test" an.

Dieser wird bei Personen ausgeführt, die nach dreitägiger Kohlenhydraternährung keine pathologischen Blut- oder Harnzuckerwerte zeigen. Danach werden dreimal 20mg Prednison um 12, 16 und 20 Uhr gegeben und von 24 bis 6 Uhr der Urin gesammelt. Harnzuckerwerte über 60mg je Stunde gelten als pathologisch. Auf diese Weise konnten bei 10 von 21 familiär mit Diabetes Belasteten, bei 9 von 13 Müttern mit überschweren Neugeborenen und bei 4 von 5 erwiesenen Akromegalen pathologische Harnzuckerwerte gefunden werden.

b) Intravenöser Glucosetoleranztest

Auf einem völlig anderen Prinzip beruht die von CONARD et al. (56) angegebene Bestimmung der Glucoseassimilation nach intravenöser Relastung mit 0,33g Glucose/kg Körpergewicht

und nach folgender Bestimmung der Abnahmerate der Glucose im Blut nach 15, 30 und 60 Minuten mit Hilfe des Assimilationskoeffizienten (KG). Hierbei werden die bei der einfachen oralen Glucosebelastung (GTT) oder Glucosedoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT (284) häufigen Schwankungen aufgrund unterschiedlicher intestinaler Resorption oder Leberschädigungen vermieden (7, 295).

DITSCHUNEIT et al. (74) konnten mit dieser Methode bei 12 Prädiabetikern eine verzögerte Glucoseassimilation nachweisen, die zwischen der von klinisch manifesten Diabetikern und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen lag. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch FRANCKSON et al. (96).

Die mit der Rattenfettgewebismethode bestimmte insulinähnliche Aktivität der gleichen Prädiabetiker überstieg sowohl die der Stoffwechselgesunden als auch die der mituntersuchten Diabetiker signifikant, wie schon eingangs geschildert wurde.

c) Intravenöser Tolbutamidtest

Als weitere Testmethode zur Früherfassung einer diabetischen Stoffwechselstörung führten UNGER und MADISON (296 - 298) den intravenösen Tolbutamidtest ein. Da dieser Test bei unseren eigenen Untersuchungen benutzt wurde, soll er schon an dieser Stelle ausführlich beschrieben werden.

Zum Verständnis der Wirkungsweise dieses Provokationstests ist zunächst die Kenntnis über die Art und Weise und den Ort des Angriffs im Kohlenhydratstoffwechsel dieser zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe zählenden Substanz wichtig.

Als orale Antidiabetica wurden die Sulfonylharnstoffe schon drei Jahre zuvor, 1955, das Carbutamid als BZ 55 (N_1 -Sulfanilyl- N_2 -n-butyl-harnstoff) mit den Firmenbezeichnungen Invenol, Nadisan und anschließend 1957 in weiterentwickelter Form als D 860 mit den Firmenbezeichnungen Rastinon, Artosin oder Orinase eingeführt, wobei das D 860 dem von UNGER und MADISON empfohlenen Tolbutamid (N_1 -(4-Methylbenzolsulfonyl)- N_2 -n-butyl-harnstoff) entspricht.

Es erwies sich schon bald, daß diese Substanz nicht bei allen Formen von Diabetes mellitus, sondern allein beim "maturity-onset" Typ und hier besonders bei adipösen, sthenischen Patienten einen optimalen antidiabetischen Effekt zeigte, während sie beim juvenilen Insulinmangeldiabetes ohne

jede Wirkung waren (30, 210, 219, 230, 276).

Schon aus dieser klinischen Erfahrung kann man schließen, daß die Sulfonylharnstoffe ihre hypoglycämisierende Wirkung nur indirekt über die Mobilisierung von endogenem Insulin entfalten können.

Dies wurde auch durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen bestätigt (55, 99, 108, 201 u. 202, 239, 278, 306). In allen diesen Untersuchungen zeigte sich eine enge Korrelation zwischen dem Grad der Hypoglycämie, der endogenen Insulinsekretion und dem Anstieg der insulinähnlichen Aktivität nach Verabfolgung von Tolbutamid.

Es gibt darüberhinaus aber auch Experimente, die eine steigernde Wirkung des Tolbutamids auf exogenes Insulin bei teilweise- oder totalpankreatektomierten Tieren zeigten (46, 144, 253). Diese Befunde lassen sich zum Teil mit der von HASSELBLATT und SCHMIETA (133) in vitro nachgewiesenen freisetzenden Wirkung des Tolbutamids auf an Antikörper gebundenes Insulin erklären. Später konnte HASSELBLATT (132) ebenfalls eine Wirkung auf in vivo an natürliche Proteinkomplexe gebundenes und biologisch unwirksames Insulin nachweisen; er ist daher der Ansicht, daß der nach Tolbutamid gefundene Anstieg der insulinähnlichen Aktivität und die daraus folgende Hypoglycämie nicht unbedingt auf eine Mobilisierung von endogenem Insulin aus den Beta-Zellen zurückzuführen ist, sondern daß durchaus eine Wirkung auf das peripher durch die von ANTONIADES et al. (4-6) beschriebenen Proteinkomplexe oder das von VALLANCE-OWEN et al. (302-305) beschriebene "Synalbumin"-inaktivierte Insulin möglich ist. Eine Erhöhung der insulinähnlichen Aktivität (IIA) am Rattendiaaphragma nach in vitro Inkubation von Meerschweinchen-serum mit Sulfonylharnstoffen (Tolbutamid) konnten OTTO und KÖRNER (231) bestätigen.

Auch die histopathologischen Untersuchungen der Langerhansschen Inseln bei über längere Zeit mit Tolbutamid behandelten Diabetikern brachten keine eindeutigen Beweise für eine Stimulation und nachfolgende Erschöpfung der Beta-Zellen im Vergleich zu nicht mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern (63, 104).

Dagegen konnte BÄNDER (12) bei Ratten eine Induktion zur Neubildung von Alpha- und Beta-Zellen im Rattenpankreas nach Sulfonylharnstoffdosen beobachten, die eben noch blutzucker-

senkend wirksam waren. Ferner spricht die deutlich sichtbare Degranulation überlebender Beta-Zellen aus frischem Rattenpankreas nach Sulfonylharnstoffen für eine Direktwirkung dieser Stoffe auf Produktion und Abgabe von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas.

Wenn man nach diesen Ergebnissen auch heute noch nicht den tatsächlichen Angriffspunkt des Tolbutamids kennt, so bleibt dennoch die Tatsache unbestritten, daß die Sulfonylharnstoffe keinen blutzuckersenkenden Effekt zeigen, wenn die Beta-Zellen fehlen, um den Organismus mit endogenem Insulin zu versorgen. Ob sie die Beta-Zellen direkt zur Insulinsekretion stimulieren oder ob sie das im Plasma inaktivierte Insulin in der Peripherie reaktivieren sei dahingestellt. In beiden Fällen ist aber der Effekt nach Tolbutamid ein Ausdruck für das Ausmaß der blutzuckersenkenden Fähigkeit des Organismus, mag diese in der inkretorischen Potenz der Beta-Zellen selbst oder dem Verhältnis von "aktivem" und durch Antagonisten inhibiertem "gebundenem" Insulin in der Peripherie zu suchen sein.

Da sowohl eine inkomplette inkretorische Insuffizienz der Beta-Zellen als auch eine übermäßige Hemmung des endogenen Insulins durch Antagonisten in der Peripherie für den Diabetes mellitus pathogenetisch bedeutsam sind (74, 302-305), ist es ohneweiteres verständlich, daß man je nach Ausmaß dieser diabetischen Veränderungen, nach intravenöser Tolbutamidbelastung eine im Vergleich zu Stoffwechselgesunden geringere Ansprechbarkeit des Blutzuckerspiegels, d.h. einen geringeren Blutzuckerabfall vom Nüchternwert findet.

In gleicher Weise wie UNGER und MADISON ein Jahr später nach D 860, fanden PFEFFER et al. (237) nach intravenös und oral verabreichtem BZ 55 einen signifikanten Unterschied im Verlauf der Blutzuckerkurve bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Als Kriterien für eine diabetische Stoffwechsellage sahen sie einen, gegenüber Gesunden zu geringen BZ-Abfall vom Nüchternwert und einen zu späten Wiederanstieg der Kurve zum Ausgangswert an.

UNGER und MADISON führten die intravenöse Tolbutamidbelastung in den folgenden Jahren an einem größeren Krankenmaterial durch.

1958 untersuchten sie erstmalig 100 nichtdiabetische Personen ohne diabetische Familienanamnese und 79 leichte Diabetiker, die kein Insulin benötigten. 1961 führten sie die gleichen Untersuchungen an einem größeren Kollektiv von ins-

gesamt 456 Patienten durch; darunter befanden sich neben 105 nichtdiabetischen Kontrollpersonen 55 leichte Diabetiker, 73 Patienten mit pathologischem GTT, 44 mit diabetischer Familienanamnese, 15 Personen über 60 Jahre, 23 Fettleibige, 71 Schwangere, 39 leberkranke Patienten, 15 steroidbehandelte Patienten mit Thyreotoxikose.

Zusammenfassend fanden sie, daß sich die Blutzuckerkurven nach intravenöser Belastung mit 1g Tolbutamid bei Diabetikern und nichtdiabetischen Probanden signifikant unterschieden.

Während beim Gesunden der Blutzucker nach 20' im Durchschnitt 60% des Ausgangswertes betrug und nach 30' nur noch 51%, um nach 40' mit 57% wieder zum Ausgangswert zurückzukehren, fiel bei den leichten Diabetikern der Blutzucker viel geringer und allmählicher ab. Hier betrug der Blutzucker nach 20' immer noch durchschnittlich 90% des Nüchternwertes und nach 30' im Durchschnitt 83%. Weiterhin stieg die Blutzuckerkurve dann nicht, wie beim Gesunden, wieder an, sondern fiel weiter ab, um nach 60' mit 77% des Ausgangswertes noch über dem beim Gesunden nach 20' beobachteten Wert zu liegen.

Beim Diabetiker bleibt demzufolge die prompte Steigerung der Seruminsulinaktivität aus; diese setzt erst allmählich ein und da der Blutzucker nicht auf hypoglycämische Werte abfällt, unterbleibt auch die Gegenregulation durch Adrenalin und Glucagonausschüttung und damit der Wiederanstieg zum Ausgangswert, der bei Gesunden typischerweise regelmäßig einsetzt, wenn der Blutzucker nach spätestens 30' den tiefsten hypoglycämischen Wert erreicht hat.

Eine optimale Trennung der beiden Gruppen liegt bei 20 und 30 Minuten vor, zu welcher Zeit die Blutzuckerwerte der Nichtdiabetiker ihren Tiefpunkt erreichen, während sie bei den Diabetikern kaum abfallen. Bei den späteren Werten kommt es immer häufiger zu Überschneidungen, da der Blutzucker bei den Nichtdiabetikern wieder ansteigt, während er bei den Diabetikern weiter abfällt.

Benutzt man in der von UNGER und MADISON vorgeschlagenen Weise den 20- und 30-Minuten-Wert als Trennkriterien zur Unterscheidung von Nichtdiabetikern und Diabetikern, so kommt man zu folgender Beurteilung des Tolbutamidtests:

Als diabetisch gelten Blutzuckerkurven, deren Blutzuckerwert nach 20' höchstens 85% des Nüchternwertes ohne Berücksichtigung des 30'-Wertes beträgt. Liegt der Blutzuckerwert nach 20' zwischen 85% und 80% des Ausgangswertes, so gilt die entsprechende Kurve noch als diabetisch, wenn der 30'-Wert nicht unter 75% absinkt.

Als normal gelten Kurven, deren 20'-Wert unter 80% und deren 30'-Wert unter 75% des Ausgangswertes liegen.

Somit bleibt ein Bereich, der zwischen den diabetischen und normalen Ergebnissen liegend als "fraglich pathologisch" zu gelten hat. Dieser gilt für Kurven, deren 20'-Wert zwischen 85% und 80% des Nüchternwertes liegt, bei einem 30'-Wert unter 75% des Ausgangswertes und weiterhin für Kurven, deren Blutzuckerwert nach 20' wohl unter 80%, aber nach 30' nicht unter 75% des Ausgangswertes absinkt.

Diese letztgenannte Gruppe wird von UNGER und MADISON als "suspiciously abnormal though nondiagnostic" bezeichnet, da sie zwischen den pathologischen und normalen Werten liegt und ihre Zuordnung zu einer dieser definitiven Gruppen letztlich nicht möglich ist. In dieser Gruppe können einmal falschpositive Ergebnisse von tatsächlich Stoffwechselgesunden verborgen sein, zum anderen kann dieser Bereich auch einen fließenden Übergang von der normalen Reaktion zu der sich immer stärker manifestierenden diabetischen Fehlreaktion darstellen.

Für die letztere Möglichkeit spricht auch die Beobachtung, daß bei den leichten Diabetikern mit steigendem Nüchternblutzucker der initiale Blutzuckerabfall immer geringer wird.

Hieraus kann man folgern, daß je schwerer die diabetische Störung, desto eindeutiger pathologisch wird der Kurvenverlauf, und daß umgekehrt, je leichter die Störung ausgeprägt ist, desto unsicherer wird das Testergebnis in seiner Deutung.

Hiermit erklärt sich auch der Befund von UNGER und MADISON, daß bei 23 ausgeprägt Fettsüchtigen, von denen 14 einen pathologischen Glucosetoleranztest zeigten, in keinem Falle der Tolbutamidtest eindeutig pathologisch war, aber auch nicht normal, sondern alle in jenem als "presumptivly abnormal" oder "fraglich pathologisch" zu bewertendem Bereich lagen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen die Autoren auch bei einem Teil von Probanden, die ebenfalls einen pathologischen Glucosetoleranztest zeigten, jedoch keine weiteren für diese verschlechterte Glucosetoleranz verantwortlich zu machenden Bedingungen, wie Adipositas, höheres Alter, verschlechterte intestinale Resorption oder Lebererkrankungen aufwiesen.

Während der Schwangerschaft zeigte der Tolbutamidtest mit zunehmender Zahl der Schwangerschaftsmonate bei 16 von 71 untersuchten Schwangeren ein zunehmend pathologisches Ergebnis. Nach Beendigung der Schwangerschaft wurde der Test wieder völlig normal. Dies spricht für eine nicht diabetisch bedingte Beeinflussung des Testergebnisses während der Gravidität.

Bei 39 leberkranken Patienten fanden die Autoren ein im Durchschnitt normales Testergebnis.

Das Verhalten des Tolbutamidtests bei Leberzirrhotikern wurde unter anderem von CREUTZFELDT et al. (67) untersucht und mit den Ergebnissen des bei den gleichen Fällen durchgeführten intravenösen Glucosetoleranztest nach CONARD (56) und der intravenösen Insulinbelastung verglichen. Während der durchschnittliche Glucoseassimilationskoeffizient (KG) bei den Zirrhotikern signifikant niedriger als bei den Gesunden war und auch der initiale Blutzuckerabfall nach Insulin signifikant reduziert war, sank bei nur 5 von 33 Leberzirrhotikern, das sind 15%, der Blutzucker nach Tolbutamidbelastung nicht unter 20% des Ausgangswertes ab, während bei den übrigen der initiale Blutzuckerabfall durchweg normal war. Von den 5 Patienten mit pathologischem Tolbutamidtestergebnis hatten zudem 2 eine Pigmentzirrhose ohne manifesten Diabetes.

Die verminderte Glucosetoleranz bei Leberzirrhotikern ist ein bekanntes Phänomen (29, 172; 220; 249; 281, 282); sie erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf die Natur der Störung, da außer einer herabgesetzten Glucoseaufnahme durch die Leber, die normalerweise 60% bis 70% beträgt, oder einer Störung des homöostatischen Mechanismus der Blutzuckerregulation (282) sicherlich noch andere Ursachen in Betracht kommen. Auch die herabgesetzte Insulintoleranz bei Hepatopathien wurde schon früher beschrieben (28, 40, 308).

Am stärksten war die Insulinwirkung bei schwerer, dekompensierter Leberzirrhose geschwächt.

LANG, GOLDSTEIN und LEVINE (187) postulieren aufgrund ihrer Befunde am eviscerierten Tier einen durch die Leber gebildeten, die periphere Insulinwirkung verstärkenden Faktor, während MADISON und Mitarbeiter (207) einen direkten Effekt des Insulins auf die Leberglycogenolyse annehmen. Beide Möglichkeiten sind aber bei einer ausgeprägten Leberschädigung nicht mehr gegeben, was dann zu einer Verminderung der Insulinwirksamkeit in diesen Fällen führt. Dennoch ist bis heute der tatsächliche Mechanismus, der Sitz und das Ausmaß der Insulinwirkung im Kohlenhydratstoffwechsel der Leber umstritten und ungewiß (312).

Auch könnte die Dysproteinämie bei Leberzirrhose eine Hemmung des Insulins im peripheren Blutbild bewirken (64,65).

In manchen Fällen kann auch eine zusätzliche Pankreasschädigung bei primärem Leberschaden eine pankreatisch bedingte Glucosetoleranzminderung verursachen, wie das Beispiel der Haemochromatose zeigt (64, 65; 325).

Der normale initiale BZ-Abfall nach Tolbutamid spricht jedoch dafür, daß die beobachtete Minderung der Glucosetoleranz weitgehend hepatogen, also extrainsulär bedingt sein muß. Da aber gleichzeitig die Insulinempfindlichkeit deutlich herabgesetzt ist, darf man annehmen, daß die Wirkung des Tolbutamids in diesen Fällen nicht allein, wie oben beschrieben, auf einer Mobilisierung von endogenem Insulin beruht, sondern eine weitere Fähigkeit besitzen muß, um die bestehende hepatische Glucosetoleranzstörung ausgleichen zu können. CREUTZFELDT (67) nimmt an, daß dies hauptsächlich mit einer zusätzlichen Steigerung des Glucosestoffwechsels in der Leber durch Sulfonylharnstoffe zu erklären ist.

Die bei Leberzirrhosern gefundenen Blutzuckerkurven nach intravenöser Tolbutamidbelastung unterscheiden sich aber dennoch von den bei Gesunden gefundenen Kurven dadurch, daß nach einem normalen initialen Blutzuckerabfall die Kurven nur einen schwachen oder völlig ausbleibenden Wiederanstieg aufweisen, der auch nach Insulinbelastung vermißt wird. CREUTZFELDT (67) erklärt dies mit dem zu geringen Glycogengehalt der zirrhotischen Leber, der für die normalerweise durch Glycogenolyse wirksam werdenden gegenregulatorischen Hormone Glucagon und Adrenalin nicht ausreicht.

Einen ähnlichen Verlauf der Blutzuckerkurven nach intravenöser Tolbutamidbelastung fand in jüngster Zeit auch WEITHALER (314) bei Patienten mit bioptisch verifizierter Fettleber. Ein Teil dieser Patienten zeigte einen sich von gesunden Vergleichspersonen nicht unterscheidenden initialen Blutzuckerabfall, aber einen verzögerten Wiederanstieg. Demgegenüber zeigte der zu geringe Blutzuckerabfall, der nach 60' noch nicht unter 15% des Ausgangswertes abgesunken war, bei drei weiteren Patienten eine latente diabetische Stoffwechselstörung an.

Wenn man daher nach dem Vorschlag von UNGER und MADISON allein den zu geringen Abfall vom Nüchternwert nach 20 und 30 Minuten berücksichtigt, so erfaßt man nach dem oben gesagten die tatsächlich insulär bedingten Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels; folgt man jedoch dem Vorschlag von

HABICHT und CONSTAM (121), die als Trennmaß zwischen diabetischen und normalen Kurvenverläufen allein den vorhandenen oder fehlenden Wiederanstieg der Blutzuckerkurve werten, so erfaßt man neben den auf insulinärer Insuffizienz beruhenden Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auch teilweise rein hepatisch bedingte Störungen.

Demnach ermöglicht der intravenöse Tolbutamidtest und seine Beurteilung nach UNGER und MADISON im Gegensatz zu den übrigen gebräuchlichen Testmethoden trotz vorliegender Leberschädigung, wie Leberzirrhose oder Fettleber, die Erfassung einer diabetischen Stoffwechselentgleisung und erlaubt darüberhinaus die Abgrenzung der insulär bedingten Störung der Kohlenhydrattoleranz von einer "hepatisch" bedingten.

Ein weiterer Vorteil des Tolbutamidtests gegenüber den anderen zur Aufdeckung einer diabetischen Stoffwechselstörung gebräuchlichen Methoden, wie besonders dem oralen Standardglucosetest (GTT) oder der oralen Glucosedoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT (284), besteht in seiner sicheren Reproduzierbarkeit. Neben der mangelnden Spezifität jener auf oraler Glucosebelastung beruhenden Provokationstests, die durch eine Vielzahl von Störfaktoren, wie unterschiedliche intestinale Resorption, die schon beschriebene Beeinflussung durch Leberschäden oder die Beeinflussung durch einen schwankenden vegetativen Tonus bedingt sein können und zu beträchtlichen individuellen Schwankungen der Testergebnisse führen (7), zeigte sich zudem bei Verlaufskontrollen über eine längere Zeit hin ein häufig sich änderndes Ergebnis, ohne daß ein ersichtlicher Grund, wie etwa Gewichtsreduktion bei Adipösen, zu verzeichnen war (295).

UNGER und MADISON (295) sind daher der Ansicht, daß man aufgrund der Beurteilung des gewöhnlichen Glucosetoleranztestes in vielen Fällen Stoffwechselgesunde fälschlich als Diabetiker einstuft.

Zusammenfassend zeichnet den Tolbutamidtest demnach seine hohe Spezifität, seine gute Reproduzierbarkeit und einfache, zeitsparende Ausführung aus, da bei der nach UNGER und MADISON standardisierten Ausführung insgesamt nur fünf Blutzuckerbestimmungen zu machen sind.

Wie schon oben erwähnt, eignet sich der Test besonders zur Aufdeckung eines leichten Diabetes mellitus, der noch

normoglycämische Werte aufweist. Dieser entspricht der eingangs gegebenen Definition des latenten Diabetes, der wiederum gegen den Prädiabetes abzugrenzen ist. Wir sahen, daß im Grenzbereich der "suspiciously abnormal", d.h. der "fraglich pathologischen" Ergebnisse wohl Fälle erfaßt werden, die sich möglicherweise noch in einer sehr frühen Phase der diabetischen Stoffwechselstörung befinden, doch können in diesem Bereich auch Stoffwechselgesunde mit falsch-positiven Ergebnissen liegen, so daß Aussagen über in diesen Grenzbereich fallende Ergebnisse mit einer Unsicherheit belastet sind und daher nur mit Vorbehalt gemacht werden können.

Der Tolbutamidtest wurde von OBERDISSE et al. (229) in seiner Wertigkeit zur Erfassung prädiabetischer Stoffwechselsituationen mit den übrigen gebräuchlichen Methoden, wie dem Cortison-Glucosetoleranztest nach CONN, dem intravenösen Glucosetoleranztest nach CONARD und dem einfachen Glucosetoleranztest verglichen. Sie kamen zu dem Schluß, daß der i.v. Tolbutamidtest wohl der zuverlässigste Test zur Früherfassung des milden oder latenten Diabetes ist, jedoch zur Erfassung eines prädiabetischen Zustandes erscheint er ihnen nicht empfindlich genug.

Eine endgültige Entscheidung über den Aussagewert dieser verschiedenen heute gebräuchlichen Testmethoden wird man jedoch erst nach sich über Jahre hinziehenden Langzeitbeobachtungen und Kontrolluntersuchungen treffen können (229, 58).

Den im vorausgegangenen ausführlich beschriebenen, heute gebräuchlichen Methoden zur Diabetesfrüherfassung ist die grundsätzliche Voraussetzung gemein, daß dem klassischen Bild des klinisch manifesten Diabetes mellitus mit Hyperglycämie und Glycosurie zeitlich eine Phase vorgeordnet ist, in der schon eine typische Störung des Kohlenhydratstoffwechsels vorliegt, trotz Normoglycämie und Aglycosurie.

Daher ist es das Bestreben all dieser Methoden, die Erkennungsgrenze einer diabetischen Störung immer weiter in diesen Bereich vorzuverlagern. Erinuert man sich an die eingangs schon erwähnte Definition des Prädiabetes nach CONN: "Is an individual destined to become diabetic, the prediabetic state must be regarded as existing from the time of conception to the time that a definitive diagnosis can be made

by present methods of testing.". So wird klar, daß der solchmaßen definierte prädiabetische Zustand weitgehend abhängt von der Empfindlichkeit der Testmethoden. Mit der Entwicklung sensiblerer Testmethoden wird man noch weiter in diesen heute noch nicht erfassbaren Bereich eindringen und so die prädiabetische Phase mehr und mehr verkürzen (58, 235).

Sollte es sich zum Beispiel zeigen, daß alle Individuen, die man heute nach dem positiven Ausfall des Cortison-Glucosetoleranztests als suspekt auf eine prädiabetische Stoffwechsellage einstuft, nach einer bestimmten Zeit mit Sicherheit tatsächlich manifest diabetisch werden, so wird man dann bei positivem Testausfall von einem latenten Diabetes sprechen können und die Phase des Prädiabetes kommt dann weiterhin in die Zeit vor dem positiven Testausfall zu liegen. Das Problem, die verschiedenen Vorstadien des Diabetes mellitus gegeneinander abzugrenzen liegt somit einmal bei der schlechten Reproduzierbarkeit der Testergebnisse bei demselben untersuchten Individuum. Zum anderen wird es äußerst schwierig sein, die auftretenden Schwellenverschiebungen genau zu erfassen.

Zusammenfassend kann man schließen, daß das Krankheitsbild des Diabetes mellitus heute nicht mehr allein durch Hyperglycämie und Glycosurie zu definieren ist, sondern daß Abweichungen von der normalen Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels lange vor diesem, schon als weitfortgeschritten zu bezeichnenden Stadium zu finden sind, und daß wir mit Hilfe entsprechend sensibler Testmethoden im Begriffe sind, dieses Stadium immer mehr zu erfassen.

C. DIE FETTLER

Die Fettleber ist ein vorwiegend pathologisch-anatomischer Begriff, dem klinisch kein genau umrissenes Krankheitsbild gegenübersteht. Erst mit der Einführung der Leberpunktion durch IVERSEN und ROHOLM (148) als brauchbare Methode zur Diagnostik von Leberkrankheiten und deren Weiterentwicklung und Ausbau zur gezielten Diagnostik durch KALK (159) wurde es möglich, daß die Fettleber auch in der Klinik eine gesteigerte Bedeutung als Krankheitsbegriff erlangte.

Wenn man auch versucht, durch klinische und laborchemische Untersuchungen dem Krankheitsbild der Fettleber von der klinischen Seite her näher zu kommen, so bleibt dennoch die eindeutige Diagnose letztlich der histologischen Bewertung des durch Biopsie gewonnenen Gewebszylinders vorbehalten. Es erscheint daher gerechtfertigt, zunächst das pathologisch-anatomische Bild der Fettleber zu beschreiben.

1. Pathologische Anatomie der Fettleber

In der normalen Leber des Erwachsenen gelten 2% - 4% chemisch extrahierbares Fett im Feuchtgewicht als physiologisch, eine Konzentration, die sich jedoch dem histologischen Nachweis entzieht. Bei Überschreiten einer Konzentration von 10% - 12% Fett in der Trockensubstanz, die als Schwellenwert gilt (82), oder bei Verminderung des Phosphatidgehaltes bei relativ erhöhtem Neutralfettgehalt (126) läßt sich das in den Parenchymzellen abgelagerte Neutralfett mit den gebräuchlichen Fettfärbungen nachweisen.

Zur sogenannten Fettphanerose, d.h. zum histologisch Sichtbarwerden von Fett ohne entsprechende Vermehrung chemisch nachweisbaren Fettes, kann es durch Änderung des Schwellenwertes kommen; doch spielt dieser Vorgang bei der eigentlichen Fettleber keine wesentliche Rolle (72, 247). Auch eine Erhöhung des Schwellenwertes durch Äthylalkohol soll möglich sein.

Unter pathologischen Verhältnissen nimmt die Fettkonzentration bis auf maximal 50% des Feuchtgewichtes zu.

Schon in der gesunden Leber findet man mitunter perl-schnurartig angeordnete, gegen die Sinusoide gerichtete Fettröpfchen; diese fließen unter pathologischen Verhältnissen zusammen und können ohne Rücksicht auf die Zellgrenzen die sinusoidale Oberfläche in Form einer perivaskulären Ver-

fettung einscheiden. Schreitet der Vorgang fort, dann verteilen sich die bis zu $4\ \mu$ großen Tröpfchen diffus im Cytoplasma unter bevorzugter Umhüllung der Lipofuszingranula, was auf die besondere Funktion der letzteren im Fettstoffwechsel hinweist (247). Diese diffuse Fettverteilung verleiht den Zellen in Paraffinschnitten nach Herauslösen der Fettröpfchen durch organische Lösungsmittel ein schaumiges Aussehen. Wenn die Fettröpfchen in einem weiteren Stadium der Verfettung zu $10\ \mu$ bis $20\ \mu$ großen Tropfen zusammenfließen, wird das Cytoplasma samt Kern mehr und mehr verdrängt. Der randständig gewordene Kern erscheint dann pyknotisch und ohne Nukleolus und das auf einen schmalen Saum zusammengedrückte Cytoplasma wird basophil und glycogenanfärbbar, was möglicherweise auf einen Artefakt zurückzuführen ist (247).

Besteht dieser Zustand über längere Zeit, dann platzen schließlich die überdehnten Zellmembranen und die Fetttropfen der benachbarten Zellen fließen zu bis $100\ \mu$ großen Fettsystemen zusammen, die die Größe der Einzelzelle um beträchtliches überschreiten und eine größere Menge extrahierbaren Fettes als die sie bildenden Einzelzellen beherbergen können. In der Peripherie der Zyste findet man viele, bis zu achtzig Kerne in das vielkammrig strukturierte, aus den zusammengefloßenen Zellen stammende Cytoplasma eingelagert. Durch Einreißen der Zellwände wird der Fettsysteminhalt extrazellulär verlagert und kann somit Anschluß an den Blutstrom gewinnen.

Die Verfettung der von Kupfferschen Sternzellen geht im allgemeinen der des Leberparenchyms parallel (247).

Die früher getroffene Unterscheidung zwischen fettiger Degeneration bei kleintropfiger Verfettung und Fettinfiltration bei großtropfiger Verfettung ist heute verlassen worden, da man diese Unterschiede in der Verfettung nach obiger Beschreibung allein mit der verschiedenen großen Geschwindigkeit der Fetthäufung in der Zelle erklären kann und es sich somit nur um verschiedene Phasen der Verfettung handelt (247, 292). Doch wird damit nicht die pathogenetische Bedeutung dieser Begriffe geleugnet, wenn man nur an die Mastfettleber einerseits und andererseits an die Verfettung bei akuter Leberdystrophie nach Pilzvergiftung denkt, wobei ersteres der Ausdruck der infiltrierenden Fett-

einlagerung und letztere der Ausdruck einer akuten Stoffwechselstörung der Zelle ist (292). Wichtiger als die Fettverteilung in der Zelle und in der Regel auch unabhängig von dieser ist die Fettverteilung im Läppchen.

Einzelzellverfettungen, wie man sie nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit finden kann, sind meist vorübergehender Natur. Zusammen mit fleckförmigen, meist agonal entstehenden Verfettungen einzelner Parenchymbezirke in völlig intaktem Lebergewebe faßt man die Einzelzellverfettungen und solitären Fettzysten unter der Bezeichnung der "disseminierten Verfettung" zusammen, der kein ausgesprochener Krankheitswert zukommt, da sie meist als funktionell unbedeutender und ätiologisch ungeklärter Zufallsbefund in im übrigen normalen Lebern gefunden werden (243).

Teilt man das Leberläppchen gemäß seines morphologischen und funktionellen Aufbaus in ein zentrales und peripheres Funktionsfeld auf, so muß man sinngemäß eine zentrale, periphere und intermediäre Fettablagerung unterscheiden. Diese auf einen distinkten Läppchenabschnitt beschränkten "zonalen Verfettungen" sind darüberhinaus kennzeichnend für ihren Entstehungsmodus.

Eine zentrolobuläre Verfettung findet man ganz allgemein bei Hypoxämien gleich welcher Genese oder Vergiftungen mit Tetrachlorkohlenstoff. Dauern diese genannten Noxen an, dann wird, peripher fortschreitend auch der intermediäre Läppchenanteil mit verfettet. Durch Fehlernährung oder speziell durch Eiweißmangel bedingte Verfettungen betreffen typischerweise die periphere Läppchenzone (243).

Ist die betreffende Noxe massiv oder dauert sie lange genug an, dann breitet sich die Verfettung ungeachtet der Läppchenzonen diffus über das ganze Parenchym aus. Diese die zonale Verfettung übersteigende "diffuse Verfettung" der Leber bietet dann das Vollbild der Steatosis hepatis und kann sowohl diätetischen, toxischen oder endokrinen Ursprungs sein. Der chemisch bestimmbare Fettgehalt beträgt in diesem Stadium meist 20% bis 30% des Feuchtgewichts und kann je nach Ausmaß der ursächlichen Schädlichkeit bis auf 50% des Feuchtgewichts ansteigen.

Im Paraffinschnitt gleicht eine solche hochgradig diffus verfettete Leber aufgrund der vielen Löcher dem Bild eines Schweizer Käse.

Bei weiterer Zunahme der Verfettung wird die Leber schließlich im ganzen größer, der vordere Rand wird stumpf und überragt den rechten Rippenbogen um beträchtliches. Die massive Fettleber gehört daher auch zu den größten bei der Sektion gefundenen Lebern (243).

Da sich gleichzeitig mit dem Fett Lipochrome ablagern, erscheint das Organ ockergelb. Seine Konsistenz ist teigig und auf der Schnittfläche ist die normale Leberstruktur kaum noch zu erkennen.

2. Pathogenese und Ätiologie der Fettleber

Zu einer das normale Ausmaß überschreitenden Verfettung des Leberparenchyms kann es grundsätzlich kommen, wenn die den Abbau und die Synthese der Neutralfette regulierenden Gleichgewichtssysteme aus irgend einem Grund gestört sind.

Als für die Leberverfettung formal genetisch mögliche Störungen kommen demnach in Betracht (125, 243):

1. Vermehrtes Fettangebot über den Blutweg

2. Verwertungsstörung für Fett aufgrund

a) der Unfähigkeit der Leber anfallendes Fett ans Blut abzugeben

b) der Unfähigkeit der Leber das auf dem Blutwege angebotene Fett abzubauen

3. Gesteigerte Fettsynthese der Leber

ad 1.: Zu einem gesteigerten Fettangebot kann es durch über die Norm erhöhte Blutfette kommen. Zu einer solchen Erhöhung kommt es einerseits durch vermehrte alimentäre Fettaufnahme, zum anderen führt eine Mobilisierung der endogenen Fettdepots durch ACTH oder Steroidhormone beim Cushingsyndrom oder therapeutisch bedingtem Hypercortizismus ebenfalls zu einer Verfettung aufgrund des vermehrten Fettangebotes (sog. "Cortison-Fettleber"). Auch eine ätiologisch ungeklärte essentielle Hyperlipämie kann auf diesem Weg eine Verfettung des Leberparenchyms bewirken.

ad 2.a): Hierher gehört zunächst die klassische Theorie von BEST et al. (25), daß ein Mangel an lipotropen Substanzen, die den Abtransport der Fettsäuren als Phospholipide aus der Leberzelle in die Peripherie bewirken, zu einer Retention der Neutralfette in der Leber führt.

Die eigentliche lipotrope Substanz ist das Cholin, ein Aminoalkohol, der als quartäre Ammoniumbase eine positive Ladung trägt. Das Cholin bildet unter Veresterung mit der

sauren Phosphatgruppe einer Phosphatidsäure (d.i. eine L-alpha-Glycerinphosphorsäure, deren beide übrigen Hydroxylgruppen mit zwei langkettigen Fettsäuren verestert sind) das zu den Lezithinen zählende Phospholipid, die eigentliche Transportform der Fettsäuren. Als mittelbar lipotrope Substanzen gelten die Methylendonatoren Methionin, Homocystein, Betain, Glycin, Serin und andere Metaboliten des C-1-Stoffwechsels. Auf dem Wege der Transmethylierung übertragen die betreffenden Methylendonatoren ihre Methylgruppe auf Aminoäthanol zur Bildung von Cholin. Hierbei sind spezifische Enzyme beteiligt, die z.B. Methionin erst in "aktives Methionin" umwandeln müssen, das als S-Adenosylmethionin identifiziert werden konnte, damit dieses als Methylendonor wirksam werden kann. Auch zeigte sich, daß der Mangel an lipotropen Substanzen nur bei solchen Spezies zur Leberverfettung führt, deren Leberzellen Cholinoydase enthalten. Dieses Enzym ist in der menschlichen Leber vorhanden, fehlt aber z.B. in der Meerschweinchenleber. Offensichtlich beeinträchtigt die Cholinoydase ständig so viel Cholin, daß bei zu geringer Zufuhr nicht mehr genügend Lezithin gebildet werden kann (185).

Dem Lipotropismus wird jedoch heute nicht mehr die anfängliche Bedeutung bei der Genese der menschlichen Fettleber zugemessen (243, 292). Da man heute annimmt, daß die Fette in Form von Lipoproteinen aus der Leber abtransportiert werden, fällt die Voraussetzung des ausschließlichen Abtransportes der Fettsäuren in Form von Phospholipoiden und damit auch die Bedeutung des Cholins als pathogenetisch bestimmender Engpaßfaktor fort (199). LOMBARDI et al. (199) erklären dagegen die Leberverfettung nach Tetrachlorkohlenstoff und Phosphor mit einer Interferenzwirkung dieser Substanzen auf die allein in den Leberzellorganellen mögliche Synthese der Lipoproteine.

Zu einem relativen Cholinmangel kommt es möglicherweise bei chronischem Alkoholabusus und damit meist verbundener Eiweißmangelernährung (170). Bei der Alkoholfettleber spielt daneben wohl auch der erleichterte Fettabtransport aus den peripheren Fettdepots zur Leber hin eine Rolle (243). Auch die bei den aus der Gefangenschaft heimgekehrten Dystrophikern gehäuft beobachteten Fettlebern mögen zum Teil durch einen alimentären Cholinmangel verursacht worden sein (116, 158). Als typischer Eiweißmangelzustand ist das bei Bantu-Negerkindern in Südafrika nicht selten beobachtete Krankheitsbild des Kwashiorkor zu nennen, bei dem in der Regel eine hochgradige Leberverfettung gefunden wird.

Bei den meisten heute beobachteten Steatosen fehlt jedoch die Voraussetzung eines solch extremen Cholin- bzw. Proteinmangels in der Nahrung.

ad 2.b): Des weiteren kann ein Sauerstoffmangel der Zelle eine Hemmung der Fettverbrennung bedingen und damit zur Verfettung der Zelle führen. Als Ursachen für den Sauerstoffmangel kommen vor allem schwere Anämien und Kreislaufstörungen, zum Beispiel bei einer cardialen Leberstauung in Betracht, die ihrerseits eine Hypoxidose zunächst der zentralen Läppchenzone bedingen, aber bei entsprechend langer Dauer auch das übrige Parenchym miteinbeziehen können (hypoxämische Verfettung).

Auch ein Mangel an geeigneten Wasserstoffreceptoren in Form der Di- und Tripyridiniumnucleotide kann zu einer Blockierung des Fettsäureabbaus führen. Ein solcher Mangel liegt zum Beispiel bei der diabetischen Stoffwechselentgleisung vor (125).

Beim Diabetes mellitus besteht zunächst einmal ein vermehrtes Angebot freier Fettsäuren an die Leber aufgrund der gesteigerten Lipolyse im peripheren Fettgewebe, bedingt durch die diabetische Glucoseverwertungsstörung. Zum anderen kommt es in der Leber bei einseitigem Fettsäureabbau bald zu einer Erschöpfung der Reserven an oxydierten Dipyridiniumnucleotiden (DPN^+). Dies wird verständlich, wenn man sich an die unökonomische Energiegewinnung durch ausschließlichen Fettsäureabbau erinnert (siehe auch Seite 30 f.). Um auf dem Weg der Lipolyse eine dem Glucoseabbau gleichwertige Energiemenge bereitzustellen, muß der Fettsäureumsatz enorm gesteigert werden. Hierdurch kommt es einmal zu einem verstärkten Anfall von Acetyl-CoA und da ferner bis zu dieser Stufe der Fettsäureabbau im Vergleich zur aeroben Glycolyse in viel größerem Umfang reduzierte Dipyridiniumnucleotide ($DPNH$) liefert, muß es bald durch Überlastung der Atmungskette zu einer Erschöpfung der Reserven an oxydierten Pyridiniumnucleotiden und damit zu einer für den Abbau ungünstigen Verschiebung des Redoxstatus der Zelle zur Seite der reduzierten Pyridiniumnucleotide kommen.

Somit stellt der Mangel an geeigneten Wasserstoffreceptoren den limitierenden Faktor für den Fettsäureabbau dar und muß demnach zwangsweise durch Hemmung des Abbaus zu einer Fettanhäufung in der Zelle führen. Die primäre Ursache für die diabetische Fettleber ist demnach in der fehlenden bzw. gestörten Glucoseverwertung durch den Organismus zu suchen.

Grundsätzlich gleichartig ist auch die Verfettung bei Kohlenhydratentzug durch Hungern und bei Thiaminmangel (B_1), bei welchem unter anderem die oxydative Decarboxylierung der Brenztraubensäure zu Acetyl-CoA und von alpha-Ketoglutaräure zu Bernsteinsäure als Vorraussetzung für einen ungestörten Glucoseabbau nicht mehr gewährleistet ist, zu verstehen (125).

ad 3.: Eine vermehrte Fettsynthese kann bewirkt werden durch Kohlenhydratmast. Die im Überfluß zugeführten Kohlenhydrate

werden nur zu einem geringen Teil zur Energiegewinnung benötigt und stehen somit der Zelle in Form des Acetyl-CoA zur Fettsäuresynthese über den Fettsäurezyklus zur Verfügung. Der gleichzeitig in seiner Aktivität gesteigerte Pentose-Phosphat-Zyklus (PPC) liefert die ebenfalls zur Synthese benötigten reduzierten Tripyridiniumnucleotide (TPNH), während die Glycerinkomponente der Neutralfette in Form des Glycerinphosphats zum Beispiel durch Reduktion des Dihydroxyacetonphosphats, eines Metaboliten der Glycolyse, bereitgestellt wird. Da das erhöhte Kohlenhydratangebot alle Gewebe gleichermaßen betrifft, geht die Verfettung der Leber in diesem Falle der Zunahme der peripheren Fettdepots parallel.

Ebenfalls über Intensivierung der Fettsäuresynthese kann eine übermäßige Zufuhr von Biotin zu einer Fettleber ("Biotinfettleber") führen, da Biotin unter anderem als "aktives Carboxyl" die Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA bewirkt und damit die Fettsäuresynthese startet.

Als weitere ätiologische Faktoren für die Entstehung der Fettleber werden ferner chronische Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Colitis ulcerosa, chronische Enteritis oder Endokrinopathien, wie Hyperthyreoidismus und Myxödem genannt. Bezüglich ihrer Häufigkeit bei der Fettlebergenese sind diese Krankheiten jedoch von sehr geringer Bedeutung. Ihre weitgehend unklare pathogenetische Wirkung läßt sich zum Teil durch gleichzeitige Fehlernährung oder leberzelltoxische Wirkung erklären.

Abschließend ist noch hervorzuheben, daß die reine Steatose eine völlig reversible Veränderung darstellt. In dem Maße, wie das Ausmaß der Fettleber abhängt von der Massivität und der Einwirkungsdauer der betreffenden Noxe, bildet sich das pathologische Bild wieder vollkommen zurück, wenn es gelingt, die im Einzelfall in Betracht kommende Schädlichkeit zu beseitigen. Eine Besserung der diabetischen Stoffwechsellage, eine Normalisierung der Diät oder eine Substitution von Cholin und hochwertigem Eiweiß führen zu einer im weiteren Sinne "lipotropen" Umstellung der Stoffwechsellage der Zelle und damit zu einem Abbau bzw. Abtransport des angehäuften Neutralfettes.

3. Zur Klinik der Fettleber

Wie schon eingangs erwähnt, sind die klinischen Symptome der Fettleber in den meisten Fällen sehr uncharakteristisch. Subjektive Beschwerden fehlen meist oder äußern sich als

Appetitlosigkeit, Druckgefühl unter dem rechten Rippenbogen oder Neigung zu Meteorismus und Flatulenz. Neben diesen insgesamt unspezifischen Symptomen ist der bei sorgfältiger Palpation zu erhebende Befund einer "prall-elastisch-harten" Konsistenzvermehrung der Leber ein durchaus charakteristischer Hinweis auf eine ausgeprägte Fettleber (161).

Die ansonsten bei Leberschäden gebräuchlichen und wertvollen Bestimmungen humoraler Veränderungen, wie Serumlabilitätsproben, Serumelektrophorese, Bestimmungen der Serumtransaminasen, des Bilirubinspiegels, des Prothrombins, des Serumeisens oder der Gesamtlipide und deren Fraktionen ergeben trotz des massiven pathologisch-anatomischen Bildes der Steatose in der Mehrzahl der Fälle ein normales oder fraglich normales Ergebnis (32, 161, 169, 247, 264, 287, 317).

Allein die Bestimmung der Bromthaleinclearance ergibt in vielen Fällen eine mittlere Retention von 10% bis 20%. Eine mäßige Dysproteinämie, die sich in einer Erhöhung der α_2 - und der beta-Globuline bei gleichzeitiger Albuminverminderung zeigt, kann zum Teil als Ausdruck einer begleitenden Cholestase gewertet werden (247).

Diese im großen und ganzen normalen bis schwach pathologischen Ergebnisse der genannten "Funktionsproben" sprechen dafür, daß trotz des zum Teil dramatischen pathologisch-anatomischen Bildes die Funktion der Leber nur wenig beeinträchtigt ist. Die Unversehrtheit der Leberfunktion erklärt sich einmal damit, daß das intrazellulär abgelagerte Fett das Zytoplasma nicht ersetzt, sondern nur verdrängt (243). Andererseits scheint auch eine Intensivierung der Parenchymregeneration, die mit autoradiographischen Methoden bei experimenteller fettiger Transformation nachgewiesen werden konnte, die Leberfunktion aufrechterhalten zu können (205).

4. Folgeerscheinungen der Fettleber

Die Tatsache, daß die Fettleber überraschend wenig funktionelle Veränderungen mit sich bringt, spricht jedoch nicht unbedingt für ihre Harmlosigkeit. In manchen Fällen von Steatose kann es zu bedrohlichen Funktionsstörungen kommen.

So kann die Kompression der Sinusoide durch die sie umscheidenden, stark vergrößerten Leberzellen über den erhöhten

sinusoidalen Druck zur portalen Hypertension führen. CHIANDUSSI et al. (53) konnten in jüngster Zeit bei einem Fall ausgeprägter Steatose aufgrund sorgfältiger Untersuchungen der portalen Hämodynamik die Ursache der bestehenden portalen Hypertension mit einer intrahepatisch lokalisierten, mechanischen Kompression der Sinusoide erklären. Die portale Hypertension bildete sich in diesem Fall nach entsprechender diätetischer Entfettung vollkommen zurück.

Der plötzliche Tod mancher Patienten mit massiver Fettleber kann die Folge eines akuten Leberversagens sein. Da bei der Autopsie in diesen Fällen nur spärlich oder kaum Leberzellnekrosen gefunden werden, besteht die Möglichkeit, daß die zunehmende Verfettung der einzelnen Zellen zu einer Kompression wichtiger Zellorganellen, besonders der Mitochondrien führt und somit den akuten Zusammenbruch der Leberfunktion verursacht, bevor sich überhaupt anatomisch sichtbare Veränderungen an den Zellen ausbilden können (243). Für eine Störung der mitochondrialen Funktion bei der Fettleber spricht auch eine Verminderung der Pyridiniumnucleotide und Adenosinphosphate, den Cofaktoren der Zellatmung, bei experimenteller Fettleber (71). Auch wird ein aufgrund der Glycogenverarmung auftretender hypoglycämischer Schock als Ursache für den plötzlichen Tod junger Männer mit Fettleber angenommen (112).

Weiterhin werden akute Fettembolien, die von platzenden Fettzysten der Fettleber ihren Ausgang nehmen, als Ursache für den plötzlichen Tod von Patienten mit Fettleber angeschuldigt (81).

Bei Patienten mit Fettleber und Ikterus wurde eine bestehende hämolytische Anämie als die Folge von übermäßig ins Blut gelangenden Fettes gedeutet (333).

Für die Prognose der Fettleber bedeutsamer als diese nicht sehr häufigen akuten funktionellen Störungen ist die Komplizierung der reinen Fettleber durch Nekrose, Fibrose und Zirrhose.

Der Übergang einer Steatose in eine Zirrhose konnte im Tierexperiment überzeugend nachgewiesen werden (51, 60, 119, 129). Auch klinische Untersuchungen verbunden mit wiederholten vergleichenden Leberpunktionen sprechen für einen Übergang der Fettleber in eine Zirrhose (75, 160, 245, 248, 291, 292, 315, 317, 321). Wenn somit auch die Tatsache einer häu-

figen zirrhotischen Transformation der reinen Steatose nicht gezeugnet werden kann, so herrscht jedoch über den pathogenetischen Mechanismus dieser Umwandlung keine einheitliche Auffassung.

Nach den Beobachtungen wiederholter Kontrollpunktionen im Verlauf der Fettleber kam KALK (160, 161) zu der Ansicht, daß zur einfachen Steatose nach genügend langem Bestehen sich zu irgend einem Zeitpunkt entzündliche Vorgänge hinzugesellen. Im periacinösen Gebiet der Glissonschen Dreiecke treten Rundzellinfiltrate auf, es kommt zu Fibroblasten- und Fibrocytenvermehrung und damit zu einer Elongation und Verbreitung der peripoportalen Felder mit mäßiger Narbenbildung. Vor allem im Gebiet der "Grenzplatte", d.h. der normalerweise scharfen Grenze zwischen Läppchenparenchym und Glissonschen Bindegewebszwickeln, kommt es zu einer Auflockerung und Zellunruhe, wobei rundzellige Infiltrate allmählich in das Parenchym vorzudringen beginnen. Zum Teil kommt es auch schon intraacinär zur Aktivierung des Retikuloendothels mit Schwellung und Ablösung der von Kupfferschen Sternzellen und gelegentlich zu Rundzellinfiltraten mit nachfolgender Kollagenisierung der Kapillarwände und Bindegewebsneubildung in Form zarter von den Periportalfeldern ausgehender Faserzüge. Diese auf die reine Steatose folgende Phase beginnender mesenchymaler Reaktion bezeichnet KALK auch als Stadium II der Fettleber. Auf dem Boden dieser entzündlichen Reaktionen entwickelt sich schließlich unter verstärkter Bindegewebsentwicklung eine echte Zirrhose mit bindegewebigem Ersatz untergegangenen Parenchyms und damit kommt es durch Pseudoacinusbildung zur Zerstörung der normalen Läppchenarchitektur. Hiermit ist das Stadium III der Fettleber, die Fettzirrhose erreicht, welche sich in diesem fortgeschrittenen Stadium von einer Zirrhose nach Virushepatitis nur noch dadurch unterscheidet, daß sie in weit größerem Maße mit Fett beladen ist. Wenn daher die Verfettung therapeutisch beseitigt wird, ist die Zirrhose nicht mehr von einer posthepatitischen Zirrhose zu unterscheiden (243, 161, 315, 317, 321). Die Umwandlung des Stadium I der reinen Steatose über das Stadium II mit beginnender mesenchymaler Reaktion nach Stadium III vollzieht sich sehr allmählich in einem Zeitraum von fünf bis zehn Jahren, der nicht unbeträchtlich die Entwicklung einer Virushepatitis zur Zirrhose

übersteigt (160, 161, 315).

KALK (160, 161) sieht die Steatose aufgrund dieser beobachteten Entwicklung als "Präzirrrose" an.

Das von KALK beschriebene Bild der Fettleberzirrhose entspricht am ehesten der diffusen septalen oder "portalen Zirrhose", die sich nach POPPER et al. (245) ebenfalls aus einer Verbreiterung der Periportalfelder und einer radiären intraacinarären Fibrose entwickelt, die dann schließlich zur Ausbildung von Bindegewebssepten gleichmäßiger Breite führt und mit Verschwinden der Zentralvenen und Ausbildung von Pseudoacini das Vollbild der portalen oder diffus septalen Zirrhose bietet.

Doch sind neben diesem Bild auch andere Entwicklungen möglich. So beobachtete POPPER und SCANTO (246) bei massiver Fettleber das plötzliche Auftreten von Leberinsuffizienz mit Ikterus wobei die Laborbefunde sowohl auf Cholestase als auf hepatozelluläre Läsionen hinwiesen. Anatomisch findet man in diesen Fällen neben einer ausgeprägten Steatose eine Bindegewebsvermehrung in Form feiner Septen, die von den portalen Feldern radiär zu den zentralen Läppchenabschnitten führen, während die Läppchenarchitektur insgesamt nicht gestört ist.

In anderen Fällen meist alkoholisch bedingter Fettleber, bei denen man ebenfalls die humoralen Zeichen einer Cholestase und gleichzeitiger Leberzellschädigung antrifft, erkennt man histologisch neben hepatozellulären Degenerationsherden, die verbunden sind mit dem von MALLORY (208) beschriebenen "alcoholic hyalin", ausgeprägte leukozytäre Reaktionen. Die mäßige Bindegewebsvermehrung entspricht allerdings einer Fibrose und noch nicht einer Zirrhose, die in der Hauptsache durch die Zerstörung der Läppchenstruktur bei starker Bindegewebsvermehrung und gleichzeitigem Auftreten von Regenerationsknötchen gekennzeichnet ist.

Eine andere Art der Zirrhoseentstehung beobachtet man nach ausgedehnten Parenchymnekrosen, wie zum Beispiel nach foudroyant verlaufenden Virushepatitiden. Hier folgt die Zirrhose nicht einer allmählichen, progredienten, mesenchymalen Aktivierung wie bei der oben beschriebenen portalen oder diffus septalen Zirrhose, sondern ausgedehnten Leberzellnekrosen, die dann sekundär durch Bindegewebe ersetzt werden. Dementsprechend ist das histologische Bild dieser

"postnekrotischen Zirrhose" durch ungleiche Veränderungen charakterisiert: wechselnd breite Bindegewebssepten, die unregelmäßig neben noch intaktem Parenchym auftreten und zur Abschnürung ungleich großer Knoten führen. Wegen ihres makroskopischen Aussehens bezeichnet man diese Form der Leberzirrhose auch als grobknotige Zirrhose im Gegensatz zur feinknotigen Form der portalen Zirrhose.

THALER (291, 292) beobachtete bei seinen ätiologisch zum weitaus größten Teil auf Alkoholabusus zurückzuführenden Fettleberfällen eine Zirrhoseentwicklung auf dem Boden umschriebener zentrolobulärer, intermediärer oder periportalnaher Parenchymnekrosen. Bei andauernder Noxe kam es dann in Form wiederholter Schübe von Nekrose und nachfolgender Vernarbung allmählich zu völliger Aufteilung der Läppchen und schließlich zur Zerstörung der Läppchenarchitektur. Dies deckt sich mit der Beobachtung eines gehäuft auftretens von postnekrotischen Zirrhosen bei Alkoholikern (244).

Der alleinige Unterschied in der formalen Genese der Zirrhose bei foudroyant verlaufender Virushepatitis und Fettleber liegt nach THALER in dem verschiedenen zeitlichen Ablauf. Während bei der Virushepatitis der Parenchymzerfall und Kollaps des Gitterfasergerüsts sich dramatisch innerhalb weniger Tage vollziehen, entwickeln sich diese Veränderungen bei der Fettleber schubweise und schleichend über lange Zeit.

Die unterschiedlich beobachteten Entstehungsmechanismen der Zirrhose aus der Fettleber erklären sich möglicherweise mit der ungleichen Ätiologie der vorausgehenden Fettleber.

Bei den von THALER (291, 292) beobachteten Fällen kommt dem Alkohol sowohl für die Steatoseentstehung, als auch für die dieser folgenden postnekrotischen Zirrhose eine ursächliche Bedeutung zu, indem der Alkohol zunächst über eine Schädigung der biochemischen Stoffwechselleistung zur Verfettung der Zelle führt und schließlich bei längerer Einwirkung den Zelltod bewirkt. Die von KALK (161) untersuchten Fälle von Fettleber waren dagegen in der Hauptsache durch eine, wenn auch noch latent-diabetische Stoffwechselentgleisung bedingt. Ob hier die zur Zellverfettung führende Stoffwechselstörung auch für die auftretende mesenchymale Reaktion verantwortlich ist, bleibt umstritten.

Eine weitere Möglichkeit für die bei Fettlebern gehäuft

auftretenden Entzündungen mit nachfolgendem zirrhotischen Umbau sieht BURGMANN (41) in der gesteigerten Anfälligkeit der Fettleber gegenüber "nichthepatotropen" Infekten. Während in der gesunden Leber die Integrität von parenchymatösen und mesenchymalen Anteilen eine normale Funktion des Organs gewährleistet, ist bei der Steatose der parenchymatöse Anteil nicht unbeträchtlich in seiner Leistung geschädigt. Da diese Schädigung des einen Anteils nicht ohne Rückwirkung auf den anderen bleibt, wird es verständlich, daß nichthepatotrope Infekte, wie Infektionen des Respirationstraktes, des Intestinum oder der Haut, die von der gesunden Leber normalerweise ohne jegliche Folgen überstanden werden, zu einer übersteigerten Alteration der mesenchymalen Abwehr führen und somit die beobachteten entzündlichen Veränderungen in der Leber auslösen können.

Wenn auch im einzelnen der Mechanismus der Zirrhoseentwicklung aus der Fettleber noch umstritten bleibt, so ist das gehäufte Vorkommen der Zirrhose bei Fettleber und damit ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen beiden anatomischen Veränderungen der Leber nicht zu leugnen, mag einerseits die Steatose eine Entzündung erleichtern oder andererseits die gleiche Schädlichkeit sowohl Steatose als auch Zirrhose der Leber bewirken.

Von außerordentlicher Bedeutung ist ferner, daß die reine Steatose trotz ihres dramatischen morphologischen Bildes die klinisch erfaßbare Leberfunktion in den seltensten Fällen stört und vor allem bei entsprechender Therapie der Grundkrankheit ein durchaus reversibles Geschehen darstellt, während die als Komplikation hinzutretende Entzündung mit allmählichem Übergang in Zirrhose die Leberfunktion im zunehmenden Maße irreversibel beeinträchtigt.

5. Die Fettleber bei Diabetes mellitus

Die Wechselbeziehungen zwischen Leber und Diabetes mellitus sind vielfältig. Einmal kann die bestehende diabetische Stoffwechselstörung die Funktion und Struktur der Leber beeinflussen, zum anderen kann eine Schädigung der Leber durch Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels die Entstehung eines Diabetes mellitus begünstigen oder einen schon bestehenden verschlechtern (64, 65).

Mit Hilfe von Funktionstesten und hier insbesondere der Bromthaleinbelastung, die bekanntlich bei der sonst "stummen" Steatose am ehesten pathologische Veränderungen zeigt, konnte bei Diabetikern in einem hohen Prozentsatz pathologische Ausfälle nachgewiesen werden (113, 193, 216, 242). Auch der nicht selten pathologische Ausfall der Serumelektrophorese, der sich meist in einer beta-Globulinvermehrung und entsprechender Albuminverminderung zeigt, spricht für eine Störung der Leberfunktion bei Diabetes mellitus (101, 271, 311). Als Ausdruck der Stoffwechselstörung der Leberzelle bei Diabetes findet man bei intravitalen Biopsien häufig Leberzellverfettungen unterschiedlicher Ausprägung (70, 189, 217, 334, 335). Es ließ sich ferner eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Verfettung und der Abnahme der Insulinsensibilität beim Diabetes vom "maturity-onset" - Typ nachweisen (19, 64, 65, 334, 335). Beim juvenilen Insulinmangeldiabetes findet man dagegen äußerst selten Verfettungen.

In diesem Zusammenhang muß auch die Frage der Häufigkeit von Leberzirrhosen bei Diabetes mellitus erörtert werden. ROBBERS und RÜMELIN (256 u. 259) kamen nach Durchsicht der meisten bis heute veröffentlichten klinischen und Sektionsstatistiken zu dem Schluß, daß der Übergang der diabetischen Fettleber in eine Zirrhose nicht als endgültig geklärt angesehen werden kann, da bei den meisten Statistiken eine Gegenüberstellung der Zirrhosehäufigkeit bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden unterblieben ist. REINBERG und LIPSON (251), die in ihrem Sektionsgut die Häufigkeit von Zirrhosen bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden verglichen, fanden bei Diabetikern in 5,7% der Fälle Leberzirrhosen und bei Stoffwechselgesunden in 5,9% der Fälle, also keinen Unterschied in der Zirrhosehäufigkeit. Diesen negativen Ergebnissen stehen aber neuere Befunde gegenüber. POCHE und SCHUMACHER (241) fanden unter 5079 Sektionen bei 217 Diabetikern in 21,6% der Fälle Leberzirrhosen gegenüber 6,9% bei Nichtdiabetikern. Auch CREUTZFELDT (64, 65) fand bei seinen klinisch-bioptischen Untersuchungen innerhalb fünf Jahren bei Diabetikern dreimal so häufig Zirrhosen als bei Stoffwechselgesunden. Für die überzufällig häufige Kombination von Leberzirrhose und Diabetes mellitus sprechen auch Sektionsstatistiken, die die Häufigkeit von Diabetes mellitus bei Leber-

zirrhosen untersuchten und auffällig übereinstimmend eine Diabeteshäufigkeit von durchschnittlich 10% bei Leberzirrhosen fanden (22, 61, 241, 250), welche mindestens das dreifache der Diabetesmorbidity der verglichenen Lebergesunden betrug.

Es fragt sich nun, wie es zu dieser auffälligen Koinzidenz von Leberzirrhose und Diabetes mellitus kommt.

CREUTZFELDT (64, 65) fand bei seinen Kombinationsfällen von Leberzirrhose und Diabetes mellitus, daß die Lebersymptome der Manifestation des Diabetes bis auf wenige Ausnahmen um viele Jahre vorausgingen. Die wenigen Fälle, bei denen die Diabetesmanifestation den ersten Lebersymptomen vorausgingen, entsprachen der Zirrhosehäufigkeit bei den Stoffwechselgesunden im Material des Autors. Als Ursachen für den meist leichten Diabetes im Gefolge der Leberzirrhose kommen nach der Ansicht CREUTZFELDT's folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. eine sekundäre, durch die gleiche Noxe bedingte Miterkrankung des Pankreas, deren klassisches Beispiel der Bronzediabetes bei Hämochromatose mit gleichzeitiger Pigmentzirrhose der Leber und des Pankreas darstellt;
 2. eine latent-diabetische Stoffwechselstörung aufgrund einer Störung der homöostatischen Blutzuckerregulation. Diese erkennt man an der mit Hilfe der intravenösen oder oralen Glucosebelastung nachgewiesenen herabgesetzten Glucosetoleranz bei Leberzirrhose (29, 56, 67);
 3. eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit. BEARN et al. (19) und ZIMMERMANN et al. (334, 335) konnten eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der Leberzellverfettung und der Abnahme der Insulinempfindlichkeit nachweisen. Bei Leberzirrhose konnten auch WAIFE et al. (308) eine signifikant verminderte Insulinwirkung beobachten. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch CREUTZFELDT, WILLE und KAUP (67). Es zeigte sich bei Leberzirrhose nach intravenöser Insulinbelastung eine verminderte initiale Blutzuckersenkung und ein ausbleibender Wiederanstieg. Somit wäre die Leberschädigung die Ursache der diabetischen Stoffwechselentgleisung und nicht deren Folge, was in scheinbar völligem Widerspruch zur KALK'schen Auffassung steht.
- Dieser sieht in der Fettleber den Ausdruck einer prädiabetischen Phase, in der die Störung des Kohlenhydratstoff-

wechsels schon soweit ausgeprägt ist, um nach dem eingangs beschriebenen Mechanismus eine Verfettung der Leberzellen auszulösen, aber noch keine klinisch erkennbaren diabetischen Symptome zu beobachten sind. Er schloß dies einmal aus dem besonderen Bild der Leberverfettung, das die von MIROUZE (217) und CAZAL (49) beschriebenen, der diabetischen Steatose eigentümlichen Veränderungen zeigte, die in einer reichlichen, großtropfigen Fettablagerung unter besonderer Bevorzugung der Läppchenperipherie, einer vakuoligen Aufhellung des Zellplasmas und einer auffallenden Ungleichheit der Kerngröße bestehen.

Ferner fand er bei 102 bioptisch untersuchten Diabetikern in 48% der Fälle eine Fettleber und weiterhin bei 121 ebenfalls bioptisch untersuchten Diabetikern in 32% der Fälle eine Fettzirrhose. In 39 Kombinationsfällen von Diabetes und Zirrhose ging der Diabetes achtzehnmal der Fettzirrhose lange Zeit voraus, während er in sechzehn Fällen einer Hepatitis oder Zirrhose folgte. Bei diesen Leberzirrhosen handelte es sich jedoch meist um posthepatische Zirrhosen, die das typische Bild der Fettzirrhose vermissen ließen. Möglicherweise erklären sich die scheinbar sich widersprechenden Ergebnisse von KALK und CREUTZFELDT damit, daß der letztere nicht von Fettzirrhosen ausging, sondern posthepatitische Zirrhosen für seine Untersuchungen heranzog. Hiermit wird verständlich, daß CREUTZFELDT bei seinen Leberzirrhosekern vorwiegend eine hepatogene und nicht eigentlich diabetisch bedingte Störung der Kohlenhydrattoleranz nachwies, was auch nachgerade durch die ausnahmslos normalen Ergebnisse des bei den gleichen Fällen ausgeführten, hepatisch nicht beeinflussbaren intravenösen Tolbutamidtest belegt werden konnte.

KALK dagegen ging von der Fettleber und der aus ihr entstehenden Fettzirrhose aus. Damit ist der Unterschied in den Ergebnissen der beiden genannten Autoren nur ein scheinbarer, da beide unterschiedliches Material beobachteten und daher zwei verschiedene Phänomene bemerken mußten.

Man kann somit berechtigterweise annehmen, daß die Steatose als Ausdruck einer prädiabetischen Stoffwechselsituation in dem gleichen Sinne an Ausmaß zunimmt, wie der Prädiabetes sich allmählich in Richtung des manifesten Diabetes fortentwickelt. Geht schließlich die reine Steatose über das Stadium der beginnenden mesenchymalen Reaktion in eine Fettzirr-

hose über, dann kommt zu der schon vorbestehenden diabetischen Störung als zusätzlich diabetogen wirksames Moment die hepatogene Kohlenhydratstörung hinzu. Diese führt dann zu einer Verminderung der Insulinempfindlichkeit bis zu hochgradiger Insulinresistenz (65). Daher ist es leicht möglich, daß verschiedene Untersucher unterschiedliche Phasen in dem oben beschriebenen Geschehen erfassen und somit zu scheinbar widersprüchlichen Ergebnissen gelangen können.

Die reine Steatose kann demnach Ausdruck der frühesten Phase der diabetischen Stoffwechselstörung sein, während die Zirrhose als mögliche Folge der prädiabetischen Steatose letztlich eine weitere Komplikation des Diabetes mellitus darstellt und diesen noch verschlechtert.

6. Fettleber bei Adipositas

Das gehäufte Zusammentreffen von Adipositas und Diabetes mellitus und die pathogenetische Beziehung dieser beiden Krankheitsbilder wurden schon wiederholt an anderen Stellen dieser Arbeit beschrieben. So ist es nach der soeben dargelegten Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Lebererkrankungen kaum verwunderlich, daß auch bei der Adipositas gar nicht so selten Störungen sowohl der Funktion als auch der Struktur der Leber gefunden werden.

Die bei Adipösen häufig verringert gefundene Kohlenhydrattoleranz (84, 85) führten NEWBURGH und CONN (226) auf eine Störung der Leberfunktion zurück, als deren morphologisches Substrat sie eine Verfettung des Parenchyms ansahen. Die gestörte Glucosetoleranz ist nach Ansicht dieser Autoren auf eine Verminderung der glycogenetischen und glycogepolytischen Leistung der verfetteten Leber zurückzuführen, wie sie schon SOSKIN et al. (283) und CONN et al. (59) bei schwerwiegenderer Leberparenchymschädigung beschrieben hatten.

Für eine auf Verfettung des Parenchyms zurückzuführende morphologische Veränderung der Leber bei Adipösen, sprechen auch die von RIES (254) bestimmten Lebergewichte bei 103 ausgeprägt adipösen Leichen. Diese lagen besonders vom 50. Lebensjahr an weit oberhalb der Normalkurve.

Dem entsprechen auch Beobachtungen von ZELMAN (332), der bei 19 Adipösen mit einem durchschnittlichen Übergewicht

von 65% über dem idealen Standardgewicht, mit Hilfe der Nadelbiopsie die Leber histologisch untersuchte. In 11 Fällen (58%) fand er "degenerative Parenchymveränderungen" mittleren Grades; in 10 Fällen (53%) lag eine hochgradige Verfettung des Parenchyms vor, daneben in 9 Fällen gleichzeitig eine Gallenpigmentsretention und Vermehrung des periportalen Bindegewebes. Nur 2 Fälle zeigten eine Schwellung und Ablösung der von Kupfferschen Sternzellen und allein ein Patient zeigte eine fokale Nekrose. Die beschriebenen Veränderungen kamen zum Teil kombiniert, zum Teil allein vor. Insgesamt boten bis auf eine Ausnahme alle untersuchten Adipösen (95%) zumindest leichtgradige pathologische Veränderungen des histologischen Bildes. Weitaus am häufigsten zu sehen waren Leberzelldegenerationen und Verfettungen des Parenchyms. Im Rahmen der geringen Anzahl der untersuchten Fälle konnte ZELMAN (332) keinen Zusammenhang zwischen den histologischen Veränderungen der Leber und dem Grad der Fettleibigkeit finden. Eher zeigte sich eine Beziehung der genannten Veränderungen zur Dauer der Adipositas. Während die Verfettung des Parenchyms gleichermaßen, sowohl bei kürzerer Dauer (durchschnittlich 11,7 Jahre) als auch längerem Bestehen (durchschnittlich 40,6 Jahre) der Fettleibigkeit zu beobachten war, traten die übrigen pathologischen Veränderungen, wie Degeneration, Nekrose, periportale Zellinfiltration und Bindegewebsvermehrung vorzugsweise bei längerem Bestehen der Fettleibigkeit auf. DIBLE (72) konnte außerdem nach experimenteller Leberverfettung durch Proteinmangeldiät bei Hunden eine einwandfreie Korrelation zwischen dem chemisch extrahierten Leberfett und dem ohne Leber chemisch bestimmten übrigen Körperfett nachweisen. Es besteht nach diesen experimentellen Untersuchungen somit eine mengenmäßige Proportionalität zwischen Leber- und Körperfett.

Der Übergang der Fettleber in Zirrhose, der bei Diabetes mellitus durchaus gesichert erscheint, konnte bei der Fettleber bei Adipositas noch nicht gesichert werden (248). Dies widerspricht scheinbar den schon früher erwähnten Beobachtungen über gehäuftes Auftreten von Leberzirrhosen bei Adipösen (78, 166).

Möglicherweise erklärt sich dies mit der Tatsache, daß die beobachteten Fälle mit durch Adipositas bedingter Fettleber noch nicht lange genug überblickt werden konnten und

daß erst ein langes Bestehen der Fettsucht, das Hinzukommen einer diabetischen Stoffwechselstörung und die sich erst allmählich entwickelnde Sensibilisierung der Fettleber gegen die verschiedensten Noxen zu einem zirrhötischen Umbau der Fettleber führen.

Hierfür spricht auch die Beobachtung von ZELMAN (332), daß erst nach langem Bestehen der Fettsucht (d.h. über 30 Jahre und im Durchschnitt 40,6 Jahre) gehäuft entzündliche Zellinfiltrationen, Fibrosen und Nekrosen beobachtet werden können, welche letztlich für eine Zirrhoseentstehung verantwortlich zu machen sind.

Neben diesen pathologisch-anatomischen Untersuchungen bei Adipösen, wurden des weiteren von verschiedenen Autoren klinische Untersuchungen über weitgehend von der Leberfunktion abhängige humorale Veränderungen ausgeführt. Doch sei auch hier an die zum Teil recht große Unspezifität der gebräuchlichen Methoden und damit ihre geringe Aussagekraft über die tatsächlichen pathologischen Veränderungen besonders bei der Fettleber erinnert, wie schon an anderer Stelle berichtet wurde (s.S. 64).

Der Wert der Zuckerbelastungen als Proben der Leberfunktion ist mit Recht umstritten, da der Verlauf der Blutzuckerkurven nach oraler oder auch parenteraler Glucosebelastung nur zu einem geringen Teil von der Leberfunktion mit abhängig ist und es insbesondere bei den einfachen oralen Belastungen äußerst schwierig ist insulinäre, hepatogene und intestinalresorptive Momente voneinander abzutrennen.

ZELMAN (332) fand bei seinen 19 leberbiopsisch untersuchten Fällen in 9 Fällen (47%) ein Ansteigen der Zuckerwerte auf 182 bis 300mg% nach oraler Glucosebelastung. Eine Beziehung zu den histologischen Veränderungen und anderen Leberfunktionsproben bestand nicht. Es fiel jedoch auf, daß die Fälle mit diabetischem Kurvenverlauf im Durchschnitt älter als die Nichtdiabetiker waren und auch die Fettleibigkeit schon länger bestand.

Ähnlich fand auch RIES (254), daß die Blutzuckerkurven der Adipösen höheren Alters über den Normalkurven liegen, während sie bei jugendlichen Adipösen unterhalb der Altersnorm verlaufen. Er schloß daraus, daß die Adipösen im Verlauf der Entwicklung ihrer Fettsucht eine Wandlung von Hyper-

insulinismus zum Hypoinsulinismus durchmachen. Inwieweit eine dazukommende Leberschädigung die Kohlenhydrattoleranz noch außerdem beeinflußt, muß dahingestellt bleiben. Auch Untersuchungen mit dem im Vergleich zur oralen Glucosebelastung weit spezifischeren i.v. Tolbutamidtest ergaben bei 38 unbehandelten ausgeprägt adipösen Frauen in 30 Fällen (79%) einen im Vergleich zu Normalgewichtigen als deutlich pathologisch zu wertenden zu geringen Blutzuckerabfall vom Nüchternwert (44).

Die möglicherweise leberspezifischere Galaktoseprobe fiel bei 50 von RIES (254) untersuchten Adipösen in allen Fällen normal aus.

Da der Leber eine bevorzugte Stellung im Proteinstoffwechsel zukommt, gelten auch die Bestimmungen des Serumweißes und seiner elektrophoretisch abspaltbaren Fraktionen im gewissen Umfange als "Leberfunktionsproben". RIES fand bei seinen Adipösen eine Verminderung der Albumine und Erhöhung der alpha-2- und beta-Globuline, während die gamma-Globuline normal waren. Diese Veränderung bezieht er weniger auf eine Störung der Leberfunktion, als auf die gleichzeitig bei Fettleibigen bekanntlich übernormal erhöhten Blutfette, da den genannten Globulinfractionen eine wesentliche Bedeutung als Trägersubstanzen der Serumfettanteile zukommt.

Einen durchschnittlich beträchtlich unter den Normwerten liegenden Fibrinogenspiegel bei 50 Adipösen bezieht RIES jedoch auf eine Störung der Leberfunktion, da die Leber als Hauptbildungsort des Fibrinogens betrachtet werden kann (330). Ein sicherer Zusammenhang zwischen Fettleber und Fibrinogenspiegel ist jedoch noch nicht geklärt.

Eine weitere wesentliche Funktion der Leber ist die Exkretion von bestimmten Farbstoffen. Bei einer Schädigung des Parenchyms muß es zur Einschränkung der Farbstoffelimination und damit zur Farbstoffretention im Blut kommen. Am bekanntesten ist die Bromthalein- oder Bromsulphthalein (BSP)-Probe. Als pathologisch gilt eine Farbstoffretention im Blut, die nach 45 Minuten 5% überschreitet. Während ZELMAN (332) bei seinen untersuchten Adipösen in allen Fällen eine pathologische Retention fand, die im Durchschnitt 14,7% betrug, zeigte sich bei 50 von RIES untersuchten Fettsüchtigen nur in 30 Fällen (60%) eine pathologische Farbstoffretention. Ferner fiel bei diesen Fällen eine gewisse Relation zwischen

dem Grad der Fettleibigkeit und dem Ausmaß der Farbstoffretention auf.

Die Bestimmungen der bei Leberparenchymzerfall erhöhten Serumtransaminasen erbrachten bei 63 Adipösen in keinem der Fälle eine pathologische Erhöhung (175). Ebenfalls blieben 18 Fälle mit bioptisch gesicherter Fettleber enzympathologisch stumm (194). Das unauffällige Verhalten der Serumtransaminasen bei Fettleber erklärt sich damit, daß der zeitliche Ablauf der Zellzerstörung hier sehr protrahiert verläuft und sich folglich eine Steigerung der Serumtransaminasenaktivität dem Nachweis entzieht, völlig im Gegensatz zum quantitativen Zellzerfall bei Hepatitis, der in der Zeiteinheit unvergleichlich größer ist und damit zu einer erheblichen Freisetzung von Transaminasen führen muß.

Als Ursachen dieser klinisch und anatomisch definierten Leberveränderungen kann man einmal die übermäßige Belastung der Leber als zentrales Stoffwechselorgan durch den beim Adipösen bekanntlich übernormal erhöhten Stoffwechsel annehmen. Ähnlich wie es bei dauerndem Hypertonus zu einer Schädigung des Gefäßsystems mit folgender Arteriosklerose kommen muß, könnte die Leberzelle auf eine anhaltende Überlastung ihrer Stoffwechselfunktionen mit Verfettung, Degeneration und Nekrose antworten (332). Dies trifft möglicherweise für die erst bei längerem Bestehen der Fettsucht beobachteten ernsteren Schäden, aber sicherlich nicht ausschließlich für die reine Verfettung zu.

Ferner spielt die sowohl quantitativ als auch qualitativ ungünstig zusammengesetzte Nahrung Fettsüchtiger eine wesentliche Rolle bei der Leberzellschädigung. Nach Untersuchungen über die Essensgewohnheiten Fettsüchtiger scheint deren Nahrung typischerweise reich an Fett und Kohlenhydraten und arm an Proteinen zu sein (80, 86).

Das Gesamteiweiß braucht hierbei nicht absolut vermindert zu sein, doch wird es im Verhältnis zu den anderen Nahrungskomponenten in zu geringer Menge aufgenommen. Eine ähnliche relative Eiweißmangeldiät wurde benutzt, um bei Hunden experimentell über eine Steatose eine Zirrhose der Leber zu erzeugen (51). Des weiteren scheint eine absolut und relativ ungenügende Versorgung mit Cholin und Vitamin B₁ (Thiamin), deren Bedarf parallel zur aufgenommenen Nahrungsmenge ansteigt, eine Leberzellschädigung unter dem Bild einer Steatose auslösen zu können (332).

Die heute von vielen Autoren mitgeteilte auffällige Zunahme von Fettleberfällen am gesamten Biopsiematerial (27, 161, 169, 264, 315, 317, 321) kann ihre Erklärung in der zunehmenden Überernährung der Bevölkerung finden. So weisen Untersuchungen von YUDKIN (331) auf eine allgemeine Zunahme des Konsums von Fetten und Kohlenhydraten und deren Anteil an den Gesamtnahrungskalorien vor allem in den Zivilisationsländern hin. Diese sowohl quantitativ als auch hinsichtlich ihres meist hohen Kohlenhydratanteils qualitativ ungünstige Ernährung begünstigt neben der Adipositas auch die Ausbildung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage. Beide genannten Faktoren können jedoch als wesentliche Ursache der Fettleber gelten.

Die Beziehungen zwischen Adipositas, latent-diabetischer Stoffwechsellage und der Steatosis hepatis als deren mögliche gemeinsame Folge zu erhellen, sollen die folgenden an einem geeigneten klinischen Krankengut ausgeführten Untersuchungen dienen.

2. Teil: Eigene Untersuchungen

A. MATHEMATISCH - STATISTISCHE METHODIK

1. Das χ^2 - Verfahren (173)

Bei den folgenden Untersuchungen wird das Krankenmaterial nach verschiedenen Gesichtspunkten unterteilt, wie z. B. nach Alter, Geschlecht und Gewichtsindex. Diese Gruppen werden wiederum zu bestimmten Merkmalen in Beziehung gesetzt, wie Fettleber oder Tolbutamidtestergebnis, d.h. es werden die Häufigkeiten dieser Merkmale in den erwähnten Gruppen verglichen. Dieser Vergleich wird mit Hilfe des χ^2 -Tests vorgenommen.

Im folgenden soll die Methodik an einem Beispiel erläutert werden:

Hierzu tragen wir die Fallzahlen in eine Vier-Felder-Tafel ein. Das Merkmal "Geschlecht" (männlich-weiblich) nimmt den Kopf der Tafel ein; das Merkmal "Fettleber" (vorhanden-nicht vorhanden) kommt in die Vorspalte der Tafel.

Fettleber	Geschlecht		SUMME
	männlich	weiblich	
vorhanden	$n_{11} = 269$	$n_{12} = 31$	$n_{1.} = 300$
nicht vorhanden	$n_{21} = 128$	$n_{22} = 15$	$n_{2.} = 143$
SUMME	$n_{.1} = 397$	$n_{.2} = 46$	$n = 443$

Erklärung:

$n_{11} = 269$: Fallzahl im Feld der 1ten Zeile und 1ten Spalte

$n_{12} = 31$: Fallzahl im Feld der 1ten Zeile und 2ten Spalte

$n_{1.} = 300$: Zeilensumme der 1ten Zeile

u.s.w.

allgemein ausgedrückt:

n_{ij} = Fallzahl im Feld der i-ten Zeile und der j-ten Spalte

$n_{i.}$ = Zeilensumme der i-ten Zeile

$n_{.j}$ = Spaltensumme der j-ten Spalte

n = Gesamtsumme aller Spalten- und Zeilensummen

Aus den Randsummen der jeweiligen Zeile und Spalte wird für jedes Tabellenfach ein Erwartungswert nach folgender Formel errechnet:

$$e_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n} \quad \text{Erwartungswert des Feldes in der } i\text{-ten Zeile und der } j\text{-ten Spalte}$$

Für den Fall unseres Beispiels:

$$e_{11} = \frac{300 \cdot 397}{443} = 268,9 \quad \text{Erwartungswert der 1ten Zeile und der 1ten Spalte}$$

Diese Erwartungswerte entsprechen der Hypothese, daß zwischen dem Merkmal "Geschlecht" und dem Merkmal "Fettleber" kein Zusammenhang besteht. Bei Zutreffen dieser sogenannten Null-Hypothese wären die tatsächlichen Werte (n_{ij}) nur zufällige Abweichungen von den erwarteten (e_{ij}). Sind die Abweichungen aber sehr groß, dann darf die Null-Hypothese verworfen werden, weil große Abweichungen bei Zutreffen der Null-Hypothese selten wären. Das Ergebnis wird dann als "signifikant" bezeichnet.

Wir betrachten ein Ergebnis als "statistisch signifikant" oder als "statistisch gesichert", wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) kleiner oder gleich 1% ist: $P \leq 1\%$, d.h. wenn in höchstens 1% die Null-Hypothese verworfen wird, obwohl sie zutrifft.

Wir bezeichnen ein Resultat als "statistisch auffällig", wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 1%, aber gleich oder kleiner als 5% ist: $1\% < P \leq 5\%$.

Ein Ergebnis gilt als statistisch nicht gesichert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit über 5% liegt: $P \geq 5\%$.

Zur Prüfung auf Signifikanz wird χ^2 nach folgender Formel errechnet:

$$\chi^2 = \sum_{ij} \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

Der Freiheitsgrad (f) einer $k \cdot l$ -Tafel wird bestimmt aus

$$f = (k-1) \cdot (l-1) \quad \text{wobei } k = \text{Zahl der Zeilen} \\ \text{und } l = \text{Zahl der Spalten sei.}$$

Bei Vier-Felder-Tafeln wurde χ^2 unter Berücksichtigung der "Yate'schen Korrektur" errechnet.

In jedem Tabellenfach wird neben der tatsächlichen Fallzahl (n_{ij}) auch der Erwartungswert (e_{ij}) und die prozentuale Häufigkeit angegeben. Die gleichzeitige Angabe der prozentualen Häufigkeit soll einen übersichtlichen Vergleich der Ver-

teilung der Gruppen in den einzelnen Spalten ermöglichen. Die Prozentangaben beziehen sich in allen hier aufgeführten Tabellen grundsätzlich auf die Spaltensumme.

Anwendung auf den speziellen Fall des obigen Beispiels:

Fettleber		Geschlecht		SUMME
		männlich	weiblich	
vor- handen	%	68	67	300
	n_{ij}	269	31	
	e_{ij}	268,9	31,1	
nicht vor- handen	%	32	33	143
	n_{ij}	128	15	
	e_{ij}	128,1	14,9	
SUMME		397	46	443
$f = 1$		$\chi^2 = 0,01$		$P > 5\%$

In dem angeführten Beispiel ist die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) größer als 5%. Es bestehen also zwischen den tatsächlichen Werten (n_{ij}) und den Erwartungswerten (e_{ij}) keine wesentlichen Unterschiede; somit darf die Null-Hypothese nicht verworfen werden. Das Ergebnis gilt als statistisch nicht signifikant. Die beiden Gruppen mit bioptisch nachgewiesener und bioptisch ausgeschlossener Fettleber unterscheiden sich also nicht hinsichtlich der Geschlechtsverteilung.

2. Bedeutung und Methodik der Standardisierung

Man benutzt die Methode der Standardisierung, um bei Vergleich zweier Merkmale in einem Kollektiv einen dritten Faktor auszuschließen, der die Beziehung zwischen den beiden Merkmalen möglicherweise beeinflussen könnte.

Dies soll an folgendem Beispiel erläutert werden:

In der Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Tolbutamidtestergebnis spielt als weiterer diese Beziehung beeinflussender Faktor der Grad der Fettleibigkeit eine nicht ohne weiteres zu erkennende Rolle. In diesem Falle kann man

mit Hilfe der nach der Körperfülle "standardisierten" Erwartungswerte diese störende Größe eliminieren.

Um dies zu erreichen, teilten wir das gesamte Kollektiv nach dem Grad der Fettleibigkeit in zwei Gruppen auf, nämlich in eine Gruppe von Personen mit einem SCHALL-Index (= Index der Körperfülle) bis 1,25 (d.i. Normgewichtigkeit und geringgradige Fettleibigkeit) und in eine solche mit einem SCHALL-Index über 1,25 (d.i. mittlere bis ausgeprägte Fettleibigkeit). In diesen beiden hinsichtlich der Fettleibigkeit einigermaßen homogenen Gruppen werden die Erwartungswerte in den einzelnen Feldern für die Beziehung von Grad der Fettleber und Tolbutamidtestergebnis in gewohnter Weise errechnet. Durch Addition dieser gruppenweise errechneten Erwartungswerte erhält man dann die nach dem Ausmaß der Fettleibigkeit "standardisierten" Erwartungswerte, die man auf das gesamte Kollektiv anwenden kann.

In dem angegebenen Beispiel vergleicht man folglich mit diesen "standardisierten" Erwartungswerten die Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse und des Fettlebergrades in einem hinsichtlich der Gewichtsverteilung einheitlich zu betrachtenden Kollektiv.

3. Kasuistische Untersuchungen

Der zweite Teil der Arbeit stellt eine Kasuistik dar. Von bestimmten Fällen werden einzelne Laboratoriumswerte angegeben und können, da Vergleichswerte fehlen, statistisch nicht ausgewertet werden. Nur bei der Papierelektrophorese waren Mittelwerte und Standardabweichungen normaler Fälle bekannt. Wir waren dadurch in der Lage, für diese Fälle einen statistischen Test im Sinne der "Prüfung einer Hypothese" vorzunehmen (173). Inhalt der zu prüfenden Hypothese ist, daß unsere Patienten eine zufällige Stichprobe aus der "Grundgesamtheit" von Normalpersonen der angegebenen Werte darstellen.

Dazu wurde folgende Formel benutzt:

$$u = \frac{\bar{X} - \mu}{\sigma} \sqrt{n}$$

$\bar{X}$ = Durchschnittswert unserer Fälle

n = Zahl der Fälle unserer Gruppen

μ = Durchschnittswert in der Grundgesamtheit normaler Fälle

σ = Standardabweichung in der Grundgesamtheit normaler Fälle

4. Zur Kritik der benutzten Gewichtsindices

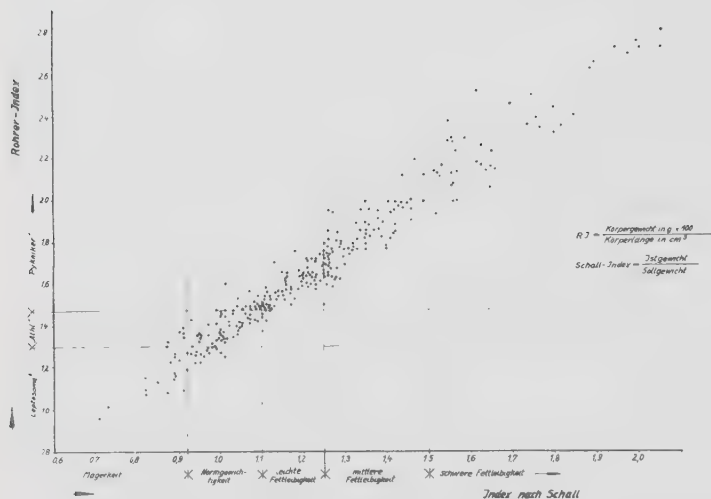
Das gesamte Kollektiv wurde zur Differenzierung des Übergewichtes nach zwei Indices aufgeschlüsselt. Es wurde einmal der Index nach ROHRER und zum anderen der von SCHALL angegebene Index benutzt.

Beide Indices wurden schon an anderer Stelle (s.S. 12f.) ausführlich beschrieben und in ihrer Wertigkeit mit anderen gebräuchlichen Indices verglichen. Der ROHRER-Index soll gemäß seiner Beschreibung eine konstitutionstypologische Einteilung ermöglichen und wurde in diesem Sinne auch in neuerer Zeit zur Konstitutionserfassung eines großen Kollektivs von HARTMANN et al. in der "Basler Studie" (127) verwandt. Da in diesen Index allein Größe und Gewicht eingehen, erscheint es fraglich, ob man mit Hilfe dieser einfachen Berechnung die gesamte Körperbauproblematik erfassen kann (68), wenn auch andere Autoren eine offensichtliche Korrelation zwischen den nach ROHRER berechneten Konstitutionstypen und anderen mit Hilfe weitaus umfangreicheren anthropometrischen Informationsmaterial gewonnenen Einteilungen fanden (48, 120).

Wir verglichen unsererseits den ROHRER-Index mit dem von SCHALL angegebenen Index zur Erfassung unterschiedlicher Grade der Fettleibigkeit bzw. Magerkeit (s.Abb.1, S. 84).

Aus der Abbildung 1 ergibt sich eine deutliche lineare Korrelation zwischen ROHRER- und SCHALL-Index, obgleich zum Teil unterschiedliche Informationen zu ihrer Berechnung benutzt werden. Dies spricht letztlich dafür, daß beide Indices in gleicher Weise eine vergleichbare gradmäßige Unterteilung der Abweichung vom Normgewicht erlauben. Der Bereich der Normgewichtigkeit nach dem SCHALL-Index deckt sich gut mit dem der nach ROHRER als "Athletiker" definierten Gruppe. Die nach dem ROHRER-Index als "Pykniker" Bezeichneten werden mit Hilfe der von SCHALL angegebenen Indexgrenzen nach dem Ausmaß ihrer Fettleibigkeit weiter unterteilt.

Man könnte daher den ROHRER-Index durch Einführung neuer Grenzen in dem gleichen Sinne wie den SCHALL-Index verwenden. Wir möchten im Rahmen dieser Arbeit jedoch die in der Literatur festgelegten Indexgrenzen und entsprechenden Termini beibehalten, wobei wir uns aber bewußt sind, daß die Definition der Konstitutionstypen nach dem ROHRER-Index vornehmlich die diesen Typen eigene Körperfülle berücksichtigt, während andere anthropometrische Kriterien unberücksichtigt bleiben.



Korrelation des Rohrer-Index und des bei Schall angegebenen Gewichtsindex

Abb. 1 Graphische Korrelation des ROHRER'schen "Konstitutionsindex" und des "Index der Körperfülle" nach SCHALL anhand einer zufälligen Auswahl unseres Kollektivs. Indexgrenzen und Bezeichnung der einzelnen Gruppen sind auf der Abszisse (SCHALL-Index) und der Ordinate (ROHRER-Index) angegeben. Die eingezeichneten Hilfslinien verdeutlichen die Grenzen der jeweiligen Indexbereiche.

B. Statistische Untersuchungen

1. Beschreibung des untersuchten Krankenguts

Das untersuchte Krankengut umschließt die in den Jahrgängen 1960 bis 1963 einschließlich in der Medizinischen Universitätsklinik (früherer Direktor: Prof. Dr. K. Voit) zur Untersuchung gelangten Fälle mit Steatosis hepatis. Während wir in den Jahrgängen 1960, 1961 und 1962 ohne Ausnahme alle diagnostizierten Fälle erfaßten, schlossen wir das Kollektiv im November 1963 bei Erreichen einer Gesamtzahl von 300 Fällen ab.

Die Diagnose wurde in allen Fällen nach dem histologischen Befund der leberbiotisch gewonnenen Gewebprobe gestellt. Diese wurde teilweise unter laparoskopischer Sicht, zum anderen mittels Blindpunktion nach der Menghinitechnik aus der Leber entnommen. Die histopathologischen Diagnosen wurden im Pathologisch-Anatomischen Institut (Direktor: Prof. Dr. H. Bredt) gestellt.

Während dieses Kollektiv von 300 Fällen den größten Teil aller in den genannten Jahrgängen zur Untersuchung gelangten Fettleberfälle umfaßt, wurde ein auf die gleiche Zeit beschränktes Vergleichskollektiv von 143 Fällen mit biotisch ausgeschlossener Fettleber ausgewählt, welches hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung dem Fettleberkrankengut angeglichen wurde.

Eine Fettleber oder eine als pathologisch zu wertende Verfettung des Leberparenchyms wurde bei diesen Vergleichsfällen histologisch anhand der ebenfalls biotisch gewonnenen Gewebszylinder ausgeschlossen. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um histologisch verifizierte Zustände nach Hepatitis ohne Anzeichen eines fortbestehenden entzündlichen Prozesses. Zum Teil fanden sich auch völlig normale Leberbefunde darunter. Auch wurden nur Fälle herangezogen, bei denen klinisch konsumierende Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten. Besonders aus Gründen der Indikationsstellung zur Biopsie mußte das Vergleichskollektiv zahlenmäßig kleiner bleiben als das untersuchte Fettleberkollektiv. Bei diesen Biopsien handelte es sich meist um Verlaufskontrollen, gutachterliche Untersuchungen zum Ausschluß einer entschädigungspflichtigen Hepatopathie oder um Biopsien zur Abklärung fraglich pathologischer "Leberfunktionsproben".

In der folgenden Übersicht soll die Verteilung der beiden Kollektive in den einzelnen Jahrgängen gezeigt werden:

Jahrgang	bioptisch gesicherte Fettleber	bioptisch ausge- schlossene Fettleber
1960	60	41
1961	62	37
1962	82	36
1963	96	29
Insgesamt:	300 Fälle	143 Fälle

2. Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten

Krankengutes

Innerhalb des Fettleberkollektivs fällt eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts auf. Das Kollektiv umfaßt 269 (90%) Männer gegenüber 31 (10%) Frauen. Es muß jedoch bezweifelt werden, daß diese vorwiegend männliche Zusammensetzung des Kollektivs in ursächlichem Zusammenhang mit der Fettlebergenese steht. Hier spielt möglicherweise die Indikationsstellung zur Leberbiopsie eine wesentliche Rolle (leberbiopsische Untersuchungen vorwiegend auf Männerstationen).

Innerhalb der Altersverteilung des Fettleberkollektivs fällt ein Überwiegen der älteren Jahrgänge auf. Während nur 16 (5%) Patienten noch nicht dreißig Jahre alt sind, gehören 117 (39%) dem 4. und 5. Dezennium an und mehr als die Hälfte der Patienten -167 (56%)- ist fünfzig und mehr Jahre alt. Es überwiegt damit im Kollektiv mit bioptisch gesicherter Fettleber der ältere, wohlgenährte Typ.

Zwischen Fettleberkollektiv und Vergleichskollektiv mit bioptisch ausgeschlossener Fettleber sind hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung keine wesentlichen Unterschiede vorhanden, da - wie beschrieben - das Vergleichskollektiv ohne Fettleber dem Fettleberkollektiv unter dem Gesichtspunkt der Alters- und Geschlechtsgleichheit angepaßt wurde (s. Tabelle 1 und 2 im Anhang S.146).

3. Vergleich der Gewichtsverteilung in den Kollektiven mit bioptisch gesicherter und ausgeschlossener Fettleber

a) Nach dem Index der Körperfülle nach SCHALL

Die Aufschlüsselung beider Kollektive nach dem SCHALL-Index

ergibt einen statistisch gesicherten Unterschied in der Verteilung der unterschiedlichen Grade der Fettleibigkeit, Magerkeit und Normgewichtigkeit. Mehr als die Hälfte der Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber sind fettleibig (insgesamt 68% der Fälle), während weniger als ein Drittel (29%) der Vergleichsfälle mit normalem Leberbefund fettleibig sind, von denen außerdem 23% eine nur leichte Fettleibigkeit zeigen und allein 6% eine mittelgradige Fettleibigkeit aufweisen. Bei den Patienten mit Fettleber sind dagegen insgesamt 29% mittelgradig bis ausgeprägt fettleibig. In den Klassen der Normgewichtigkeit und Magerkeit liegen die Verhältnisse genau umgekehrt.

s. Tabelle 1, S.90

b) Nach dem "Konstitutionsindex" nach ROHRER

Die Aufschlüsselung beider Kollektive nach dem ROHRER-Index ergibt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Verteilung in den einzelnen Konstitutionsklassen. Die auffälligsten Unterschiede finden sich in den Gruppen der "Leptosome" und "Pykniker". Während im Kollektiv der Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber nur 6% der Fälle dem leptosomen Habitus angehören, umschließt das Vergleichskollektiv von Fällen mit bioptisch ausgeschlossener Fettleber mehr als ein Drittel "Leptosome" (37%). Dagegen dominiert im Fettleberkrankengut der pyknische, wohlgenährte Typ mit 72% aller Fälle und übertrifft damit bei weitem den Anteil der "Pykniker" im Vergleichskollektiv, der hier nur 31% ausmacht. In der Mittelgruppe der normgewichtigen "Athletiker" sind die Unterschiede am geringsten, obgleich auch hier der Anteil der "Athletiker" mit bioptisch gesicherter Fettleber (22%) geringer ist als jener mit bioptisch ausgeschlossener Fettleber (32%).

s. Tabelle 2, S.91

4. Aufschlüsselung des Fettleberkollektivs nach den histopathologischen Leberbefunden

Die aus den bioptisch gewonnenen Lebergewebepräparaten gestellten histologischen Diagnosen erlauben eine Differenzierung in unterschiedliche Grade der Verfettung. Zur Aufgliederung unseres Materials sollen die vom Pathologen gebrauchten Termini verwandt werden. Dieser Unterschied nach dem histologischen Bild zwischen Parenchymverfettungen, Fett-

lebern leichten Grades, Fettlebern mittelschweren Grades, massiven oder schwergradigen Fettlebern und Fettzirrhosen.

Man muß sich bei dieser Einteilung jedoch vergegenwärtigen, daß zwischen den einzelnen Kategorien nach jeder Seite hin Übergänge möglich sind, die durch die strenge Anwendung dieser Unterteilung zwangsweise in eine Klasse gedrängt werden. Doch muß eine bestimmte Einteilung zugrunde gelegt werden, um das gesamte Material statistisch erfassen zu können, selbst wenn einige Grenzfälle falsch eingeordnet werden. Dieser Unsicherheitsfaktor haftet jedoch jeglicher Auswertung biologischen Materials an.

Die Sichtung unseres Materials nach den oben erwähnten Kriterien ergibt folgende Aufgliederung:

Histologische Diagnose	Fallzahl
Parenchymverfettungen	36 (12%)
leichte Fettleber	96 (32%)
mittelschwere Fettleber	78 (26%)
massive Fettleber	76 (25%)
Fettzirrhose	14 (5%)
SUMME	300 (100%)

Neben der Beschreibung des Grades der Fettleber findet man in den histologischen Befunden auch regelmäßig einen Hinweis auf das Vorliegen einer reaktiven Entzündung bzw. deren Fehlen. Diese Angaben ermöglichen eine Anwendung der von KALK (160, 161) vorgeschlagenen Einteilung der Fettleberstadien nach der vorliegenden mesenchymalen Reaktion. Diese Stadieneinteilung gestattet vor allem Rückschlüsse auf die Prognose der Fettleber hinsichtlich der Entwicklung einer Zirrhose, während die Aufgliederung nach dem Grad der Verfettung eher eine Aussage über die Störung der biochemischen Leistung der Leberzellen erlaubt.

Anwendung der Stadieneinteilung nach KALK auf unser Material:

Histologische Diagnose	Stadium n. KALK	Fallzahl
Steatose unterschiedlichen Grades <u>ohne</u> mesenchymale Reaktion	I	151 (50%)
Steatose unterschiedlichen Grades <u>mit</u> beginnender mesenchymaler Reaktion	II	135 (45%)
Fettzirrhose	III	14 (5%)
SUMME		300 (100%)

Während in der Hälfte aller Fälle mit bioptisch gesicherter Fettleber sich das Bild einer reinen Steatose unterschiedlicher Ausprägung bietet, zeigt sich bei den übrigen Fällen eine beginnende mesenchymale Proliferation, die in 5% aller Fälle schon zu einer Fettzirrhose geführt hat.

Ein Vergleich der Beziehung zwischen den einzelnen Verfettungsgraden der Steatose und dem Vorliegen bzw. Fehlen einer mesenchymalen Reaktion ergibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Es zeigt sich, daß mesenchymale Reaktionen vorwiegend bei stärkergradig ausgeprägten Fettlebern gefunden werden, während bei den leichteren Graden der Fettleber eine begleitende Entzündung selten ist.

s. Tabelle 3, S.92

Es folgen die Tabellen 1 - 3

Tabelle 1

Vergleich der Gewichtsverteilung (gemäß dem Index der Körperfülle nach SCHALL) des Fettleberkollektivs und des Kollektivs mit bioptisch ausgeschlossener Steatose

Index der Körperfülle n. SCHALL		biopisch erwiesene Fettleber	biopisch aus- geschlossene Fettleber	SUMME
0,65 - 0,79 mittlere Magerkeit	% n _{ij} e _{ij}	1 2 3,4	2 3 1,6	5
0,80 - 0,91 leichte Magerkeit	% n _{ij} e _{ij}	6 17 32,5	22 31 15,5	48
0,92 - 1,10 Normgewich- tigkeit	% n _{ij} e _{ij}	25 76 96,8	47 67 46,2	143
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	% n _{ij} e _{ij}	39 118 102,3	23 33 48,7	151
1,26 - 1,50 mittlere Fettleibigk.	% n _{ij} e _{ij}	24 71 54,2	6 9 25,8	80
über 1,50 schwere Fett- leibigkeit	% n _{ij} e _{ij}	5 16 10,8	0 0 5,2	16
SUMME		300	143	443
$f = 5$ $\chi^2 = 69,88$ $p < 1\%$				

Tabelle 2

Vergleich der Konstitutionsverteilung (gemäß dem "Konstitutionsindex" nach ROHRER) des Fettleberkollektivs und des Kollektivs mit bioptisch ausgeschlossener Steatose

Index der "Konstitution" n. ROHRER		bioptisch erwiesene Fettleber	bioptisch aus- geschlossene Fettleber	SUMME
bis unter 1,29	%	6	37	
"Leptosome"	n_{ij} e_{ij}	18 48,1	53 22,9	71
1,29 - 1,47	%	22	32	
"Athletiker"	n_{ij} e_{ij}	65 75,2	46 35,8	111
über 1,47	%	72	31	
"Pykniker"	n_{ij} e_{ij}	217 176,7	44 84,3	261
SUMME		300	143	443
$f = 2$ $\chi^2 = 90,96$ $p < 1\%$				

Tabelle 3

Beziehung zwischen Grad der Verfettung und begleitender mesenchymaler Reaktion.

Grad der Steatose		Stadium I n. KALK*	Stadium II n. KALK	SUMME
Parenchym- verfettung	%	22	2	36
	n _{ij}	34	2	
	e _{ij}	19,0	17,0	
leichte Fettleber	%	39	27	96
	n _{ij}	59	37	
	e _{ij}	50,7	45,3	
mittel- schwere Fettleber	%	24	31	78
	n _{ij}	36	42	
	e _{ij}	41,2	36,8	
massive Fettleber	%	15	40	76
	n _{ij}	22	54	
	e _{ij}	40,1	35,9	
SUMME		151	135	286
f = 3 $\chi^2 = 46,67$ p < 1%				

* Stadium I nach KALK: reine Steatose ohne mesenchymale Reaktion

Stadium II nach KALK: Steatose mit beginnender mesenchymaler Reaktion

5. Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Grad der Fettleber und Körperfülle

Nach der vorangegangenen Beschreibung der Gewichtsverteilung und der pathologisch-histologischen Leberbefunde unseres Krankenmaterials sollen in den nachfolgenden Untersuchungen die Beziehungen zwischen Körperfülle und histologisch definiertem Grad der Fettleber ergründet werden.

Hierzu werden mit Hilfe der χ^2 - Methode die durch den SCHALL-Index angegebenen Klassen unterschiedlicher Ausprägung der Fettleibigkeit mit den gradmäßig abgestuften Fettleberbefunden verglichen.

Um dem Einwand zu begegnen, das Ergebnis der statistischen Untersuchungen könnte durch die allzu weitgehende Differenzierung der histologischen Befunde verfälscht werden, wurden für die Untersuchungen verschiedene Einteilungsmöglichkeiten des Fettlebergrades benutzt.

I. Es wurde die Differenzierung in Parenchymverfettungen, leichte und mittelschwere sowie massive Fettleber beibehalten, wobei

- a) die Fettzirrhosen gemeinsam mit den massiven Fettlebern in einer Gruppe betrachtet werden. Dies erschien uns sinnvoll, da nach der heutigen Ansicht die Fettzirrhose sich erst nach längerem Bestehen an eine ausgeprägte Fettleber anzuschließen pflegt. Auch bei unserem Kollektiv zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen mesenchymaler Reaktion und Massivität der Fettleber (s.Tab.3, S.92).
s. Tabelle 4, S.95
- b) Unter Beibehaltung der Differenzierung in Parenchymverfettungen, leichte, mittelschwere und massive Fettleber wurden die Fälle mit Fettzirrhose aus der Untersuchung ausgeschlossen.
s. Tabelle 5, S.96
- c) Die Fettzirrhosefälle wurden als Sondergruppe den übrigen Graden der Fettleber gegenübergestellt.
s. Tabelle 6, S.97

II. Unter Verzicht auf eine weitgehende Differenzierung der Fettleber wurde eine Aufteilung der Befunde in zwei große Gruppen vorgenommen. In der einen Gruppe wurden die Parenchymverfettungen und die leichten und mittelschweren Fett-

lebern vereinigt und als Gruppe "nicht massiver" Fettlebern den massiven Fettleberbefunden gegenübergestellt. Mit dieser Einteilung sollte besonders der Kritik an der zu weitgehenden Differenzierung der Fettleberbefunde begegnet werden; denn es erscheint verständlich, daß der Befund einer massiven Fettleber eindeutig genug ist, um sicher von den geringeren Graden der Verfettung abgetrennt werden zu können, während möglicherweise die Abstufung in leichte und mittelschwere Fettlebern nicht immer so eindeutig ist und es zwischen diesen Gruppen in weit größerem Umfang Fehleinstufungen in Grenzfällen geben kann.

Auch bei dieser Einteilung werden die Fettzirrhosen

a) mit den massiven Fettlebern in einer Gruppe vereinigt
s. Tabelle 7, S.98

b) aus der Untersuchung ausgeschlossen
s. Tabelle 8, S.98

c) als Sondergruppe den massiven und nicht-massiven Fettleberfällen gegenübergestellt.
s. Tabelle 9, S.99

III. Es wurde die Beziehung von Körperfülle und der Stadieneinteilung nach KALK untersucht.

s. Tabelle 10, S.100

IV. Schließlich wurde noch die Beziehung von Alters- und Geschlechtsverteilung zu den unterschiedlichen Graden der Fettleber untersucht.

s. Tabelle 11 und 12, S.101

Es folgen die Tabellen 4 - 12

Tabelle 4

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Körperfülle

Index der Körperfülle n. SCHALL	Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverfettungen	leichte Fettleber	mittelschwere Fettleber	massive Fettleber u. Fettzirrhose	SUMME
	bis unter 0,92	% n_{ij} e_{ij}					
leichte Magerkeit	3	1	2,3	9	6	4	19
0,92 - 1,10	28	10	9,1	29	30	17	76
Normgewichtigkeit	53	19	14,2	43	41	29	118
1,11 - 1,25	16	6	8,5	17	22	36	71
leichte Fett-leibigkeit	0	0	1,9	2	1	14	16
1,26 - 1,50							
mittlere Fett-leibigkeit							
über 1,50							
ausgeprägte Fett-leibigkeit							
SUMME	36			96	78	90	300

$$f = 12 \quad \chi^2 = 39,40 \quad p < 1\%$$

Tabelle 5

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber (Fettzirrhose ausgenommen) und Körperfülle

Index der Körperfülle n. SCHALL							SUMME
	% n_{ij} e_{ij}	Parenchymverfärbungen	leichte Fettleber	mittelschwere Fettleber	massive Fettleber		
bis unter 0,92 leichte Magerkeit		3 1 2,1	9 9 5,7	6 5 4,6	3 2 4,5		17
0,92 - 1,10 Normgewichtigkeit	% n_{ij} e_{ij}	28 10 9,2	29 28 24,5	30 23 19,9	16 12 19,4		73
1,11 - 1,25 leichte Fettleibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	53 19 14,5	43 41 38,6	41 32 31,4	30 23 30,6		115
1,26 - 1,50 mittlere Fettleibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	16 6 8,4	17 16 22,5	22 17 18,3	37 28 17,8		67
über 1,50 ausgeprägte Fettleibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	0 0 1,8	2 2 4,7	1 1 3,8	14 11 3,7		14
SUMME		36	96	78	76		286
$f = 12$			$\chi^2 = 39,38$			$p < 1\%$	

Tabelle 7

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Körperfülle

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	% n_{ij} e_{ij}	36 76 66,5	21 19 28,5	95
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	44 92 82,6	29 26 35,4	118
Über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	20 42 60,9	50 45 26,1	87
SUMME		210	90	300
$f = 2$ $\chi^2 = 27,64$ $P < 1\%$				

Tabelle 8

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber (Fettzirrhosen aus-
genommen) und Körperfülle

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fettleber	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	% n_{ij} e_{ij}	36 76 66,1	19 14 23,9	90
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	44 92 84,4	30 23 30,6	115
Über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	20 42 59,5	51 39 21,5	81
SUMME		210	76	286
$f = 2$ $\chi^2 = 27,49$ $P < 1\%$				

Tabelle 9

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Körperfülle

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fettleber	Fett- zirrhose	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	% n _{ij} e _{ij}	36 76 66,5	19 14 24,1	36 5 4,4	95
1,11 - 1,25 leichte Fettleibgk.	% n _{ij} e _{ij}	44 92 82,6	30 23 29,9	21 3 5,5	118
Über 1,25 mittlere u. schwere Fettleibgk.	% n _{ij} e _{ij}	20 42 60,9	51 39 22,0	43 6 4,1	87
SUMME		210	76	14	300
$f = 4$ $\chi^2 = 29,35$ $P < 1\%$					

Tabelle 10

Beziehung zwischen den Fettleberstadien nach KALK* und der Körperfülle

Index der Körperfülle n. SCHALL		Stadium I der Fett- leber	Stadium II der Fett- leber	Stadium III der Fett- leber	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew.u. Normgewicht	% n_{ij} e_{ij}	32 49 47,8	30 41 42,8	36 5 4,4	95
1,11 - 1,25 leichte Fettleibgk.	% n_{ij} e_{ij}	41 62 59,4	40 53 53,1	21 3 5,5	118
über 1,25 mittlere u. schwere Fettleibgk.	% n_{ij} e_{ij}	27 40 43,8	30 41 39,2	43 6 4,1	87
SUMME		151	135	14	300
$f = 4$ $\chi^2 = 2,77$ $P > 5\%$					

* Fettleberstadien nach KALK:

Stadium I: reine Steatosis hepatis ohne mesenchymale Reaktion

Stadium II: Steatosis hepatis mit beginnender mesenchymaler Reaktion

Stadium III: Fettzirrhose

Tabelle 11

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Geschlecht

Geschlechts- verteilung		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
männlich	%	90	88	269
	n_{ij}	190	79	
	e_{ij}	188,3	80,7	
weiblich	%	10	12	31
	n_{ij}	20	11	
	e_{ij}	21,7	9,3	
SUMME		210	90	300
f = 1 $\chi^2 = 0,25$ (mit Yate'scher Korrektur) P > 5%				

Tabelle 12

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Alter

Alters- klassen		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
bis unter 30 Jahre	%	4	9	16
	n_{ij}	8	8	
	e_{ij}	11,2	4,8	
30 bis unter 50 Jahre	%	41	33	117
	n_{ij}	87	30	
	e_{ij}	81,9	35,1	
50 Jahre und mehr	%	55	58	167
	n_{ij}	115	52	
	e_{ij}	116,9	50,1	
SUMME		210	90	300
f = 2 $\chi^2 = 4,21$ P > 5%				

6. Ergebnisse der statistischen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Grad der Fettleber und Körperfülle

In allen im vorausgegangenen Abschnitt 5 unter I. und II. angegebenen Untersuchungen (Tabellen 4-9, S.95-99) findet man ohne Ausnahme einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen dem Grad der Fettleber und der Körperfülle. Im folgenden sollen die Ergebnisse im einzelnen besprochen werden.

Vergleicht man die Gewichtsverteilung in den Gruppen der Parenchymverfettung und der leichten und mittelschweren Fettlebern, so findet man hier in den einzelnen Klassen nur geringe Abweichungen. Es überwiegen bei weitem die Norm- und nur leicht Übergewichtigen mit durchschnittlich 80% gegenüber 20% mit mittlerer bis schwerer Fettleibigkeit, wobei der Anteil der ausgeprägt Fettleibigen im Mittel nur 1% der Fälle ausmacht. Trotz der fast homogenen gewichtsmäßigen Zusammensetzung bei den geringeren Graden der Fettleber ist eine, wenn auch schwach ausgeprägte, doch deutliche Zunahme der stärker Fettleibigen von 16% bei den Parenchymverfettungen über 19% bei den leichten Fettlebern auf 23% bei den mittelgradigen zu beobachten, wobei der Anteil der Norm- und nur leicht Übergewichtigen im gleichen Sinne abnimmt. Im Gegensatz zu diesem nur graduellen Anstieg erfolgt in der Gruppe der massiven Fettlebern und Fettzirrhosen eine sprunghafte Zunahme der deutlich Fettleibigen, die bei den massiven Fettlebern ausgeprägter ist als bei den Fettzirrhosen. Etwa die Hälfte der Fälle - 51% mit massiver Fettleber und 43% mit Fettzirrhose - sind mittelgradig bis stark fettleibig, wobei immerhin bei beiden 14% stark fettleibig sind gegenüber nur 1% - 2% bei den leichteren Graden der Fettleber. In dem gleichen Sinne wie die ausgeprägt Fettleibigen gehäuft eine massive Fettleber aufweisen, findet man bei den Norm- und leicht Übergewichtigen in nur wenigen Fällen eine massive Fettleber.

Die wenig differierende gewichtsmäßige Zusammensetzung in den Gruppen der Parenchymverfettungen, leichten und mittelschweren Fettlebern im Vergleich zur erheblichen Abweichung dieser drei Fettlebergrade von der Gewichtsverteilung bei den massiven Fettlebern, spricht möglicherweise für fließende Übergänge auch hinsichtlich der pathologischen Veränderungen in diesen Gruppen und berechtigt uns nicht zu-

letzt, diese unterschiedlichen Fettlebergrade als eine gemeinsame Gruppe den massiven Fettlebern gegenüberzustellen.

Die im Abschnitt 5 unter III. angegebene Prüfung des Zusammenhangs von Körperfülle und den Fettleberstadien nach KALK, d.h. dem Vorliegen einer die Steatose begleitenden mesenchymalen Reaktion, ergibt keine statistisch zu verifizierende Beziehung (Tabelle 10, S.100). Obgleich eine gewisse Zunahme des Anteils mittlerer und schwerer Fettleibigkeit von 27% im Stadium I (d.i. fehlende mesenchymale Reaktion) über 30% im Stadium II (d.i. vorliegende mesenchymale Reaktion) auf 43% bei den Fettzirrhosen zu vermerken ist, kann diese Zunahme des Anteils der Fettleibigen innerhalb der genannten Stadien nicht als gesichert betrachtet werden, da vor allem die Unterschiede zwischen Stadium I und II zu gering sind.

Als letztes wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Fettleber und der Geschlechts- und Altersverteilung besteht (Tabelle 11 u. 12, S.101). Es zeigte sich, daß die unterschiedlichen Grade der Fettleber weder ein bestimmtes Geschlecht, noch eine bestimmte Altersstufe bevorzugen. Die zuvor gefundene Gewichtsverteilung kann somit unabhängig von der Alters- und Geschlechtsverteilung des Kollektivs gewertet werden. Die vorwiegend männliche Zusammensetzung des Kollektivs und die Bevorzugung älterer Jahrgänge wurde schon eingangs beschrieben. (s.S.86)

Zusammenfassung

1. Der große Anteil erheblich übergewichtiger Patienten in dem untersuchten Kollektiv mit bioptisch gesicherter Fettleber erwies sich bei Vergleich mit einem alters- und geschlechtsgleichen Kollektiv von Fällen mit bioptisch ausgeschlossener Fettleber als außerordentlich typisch für das Fettleberkrankengut.
2. Weiterhin erlaubte eine Aufschlüsselung des gesamten Kollektivs nach den histopathologischen Diagnosen eine gradmäßige Unterteilung in leichte und schwere Formen der Fettleber. Ein Vergleich mit den Gewichtsklassen ergab eine statistisch gesicherte Häufung der schweren Formen der Fettleber bei den erheblich Fettleibigen.
3. Obgleich ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Ausprägung der Fettleber und der begleitenden mesenchymalen

Reaktion an unserem Material statistisch zu verifizieren war, konnte eine Beziehung des Übergewichtes zu dieser nicht gesichert werden.

4. Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der erhobenen Befunde war nicht nachweisbar.

7. Auswertung des intravenösen Tolbutamidtests bei Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber und Stoffwechsel-gesunden

Bei 99 klinisch nicht diabetischen Patienten aus dem Kollektiv der 300 Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber wurde zusätzlich der i.v.Tolbutamidtest ausgeführt.

Ein Vergleich mit dem übrigen Kollektiv zeigt, daß diese 99 Patienten eine übergewichtige Auswahl aus dem gesamten Kollektiv der zur Beobachtung gelangten Fälle mit Fettleber darstellen (s.Tab.3 i.Anh., S.147). Dies mag sich mit der Indikationsstellung erklären lassen, die sich vom adipösen Aspekt des betreffenden Patienten leiten ließ.

Der intravenöse Tolbutamidtest wurde wie folgt ausgeführt: Nach 3tägiger kohlenhydratreicher Ernährung wurde im Anschluß an 8 bis 10stündige Nahrungskarenz nüchtern 1g Tolbutamid als Na-Salz in 5%iger Lösung (ARTOSIN (R)-Testampullen der C.F. Boehringer & Söhne GmbH Mannheim-Waldhof) langsam i.v. injiziert. Neben dem Nüchternblutzucker wurden 20', 30', 40' und 60' post inj. Blutzuckerwerte nach der enzymatischen Methode von HUGGET und NIXON (145) in der Modifikation nach F.H. SCHMITT (273) bestimmt.

Die Auswertung der Kurven erfolgte nach den Angaben von UNGER und MADISON (296-298) unter Berücksichtigung des 20- und 30-Minuten-Wertes:

Als eindeutig pathologisch gelten Blutzucker (BZ)-Kurven, deren BZ-Wert nach 20' höchstens 85% des Nüchternwertes beträgt ohne Berücksichtigung des 30'-Wertes. Liegt der BZ-Wert nach 20' zwischen 85% und 80% des Ausgangswertes, so gilt die entsprechende Kurve noch als pathologisch, wenn der 30'-Wert nicht unter 75% absinkt.

Als normal gelten Kurven, deren 20'-Wert unter 80% und deren 30'-Wert unter 75% des Ausgangswertes liegt.

Dazwischenliegende Kurven mit einem 20'-Wert zwischen 85% und 80% des Nüchternwertes bei einem 30'-Wert unter 75% des Ausgangswertes und weiterhin solche, deren BZ-Wert nach 20' wohl unter 80%, aber nach 30' nicht unter 75% des Nüchternwertes absinken gelten als fraglich pathologisch (UNGER und MADISON: "suspiciously abnormal though nondiagnostic"). (siehe auch S.47f.)

Die Ergebnisse des Tolbutamidtests bei den untersuchten Fällen mit bioptisch gesicherter Fettleber zeigt folgende Übersicht:

Testergebnis	Fallzahl
normal	28 (28%)
fraglich pathologisch	10 (10%)
pathologisch	61 (62%)
SUMME	99 (100%)

Es zeigt sich demnach eine ungewöhnliche Häufung pathologischer Testergebnisse in diesem Kollektiv von Patienten mit Fettleber. Nur 28%, also weniger als ein Drittel zeigt einen eindeutig normalen Testausfall.

Um dieses Ergebnis zu verdeutlichen, stellten wir den bei den Fettleberpatienten gewonnenen Ergebnissen die Auswertungen von Tolbutamidtesten gegenüber, die bei 75 klinisch Stoffwechselgesunden ausgeführt wurden. Bei diesen Patienten liegt jedoch kein bioptisch bestätigter Leberbefund vor. Für eine Fettleber fehlte aber jeglicher klinische Verdacht.

Die klinische Diagnose lautete in 10 Fällen ulcus duodeni, in 9 Fällen Gastritis, in 21 Fällen bestand ein Zustand nach Hepatitis, in 5 Fällen ein Ulcusleiden, in 5 Fällen vegetative Dystonie, in 4 Fällen Anacidität, in den übrigen Fällen waren nacheinander vertreten: Cholecystitis, essentielle Hypertonie, Endocarditis, Angina pectoris, Asthma bronchiale, subchronische Polyarthrititis und Dumping-Syndrom.

In der Geschlechtsverteilung besteht zwischen beiden Kollektiven kein statistisch zu verifizierender Unterschied.

(s.Tab.4 i.Anh., S.148)

Hinsichtlich der Altersverteilung und der gewichtsmäßigen Zusammensetzung der beiden Kollektive ergeben sich statistisch gesicherte Unterschiede. (s.Tab.5u.6 i.Anh., S.148/149)

Das Kollektiv der Stoffwechselgesunden ohne klinischen Verdacht auf eine Fettleber umfaßt vorwiegend die jüngeren Altersklassen unter 50 Jahren und die Normgewichtigen machen 84% aus. Dieses Kollektiv ist demnach jünger und zum weitesten größten Teil normgewichtig im Gegensatz zu den Fettleberpatienten, was darüberhinaus gegen eine Fettleber spricht. Ein Vergleich der Tolbutamidtestergebnisse in beiden Kollektiven ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied. Den 62% pathologischen Testergebnissen bei den Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber stehen nur 5% pathologische Ergebnisse bei den klinisch nicht auf Fettleber Verdächtigen gegenüber, während bei diesen in 83% der Fälle der Test ein

normales Ergebnis zeigt. Der Anteil fraglich pathologischer Ergebnisse ist in beiden Kollektiven annähernd gleich.

s. Tabelle 13, S.110

Die Verteilung der Testergebnisse soll in den folgenden Abbildungen 2 und 3 (S.106 u.107) veranschaulicht werden. In den Diagrammen entspricht jeder Punkt den jeweils nach 20' und 30' gefundenen Meßwerten der Blutzuckerkurve eines Probanden nach i.v. Tolbutamidbelastung in Abhängigkeit vom Nüchternwert.

Während die Ergebnisse des Tolbutamidtests bei den Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber eine deutliche Massierung im pathologischen Bereich zeigen (Abb.2), liegen die Werte bei den Stoffwechselgesunden mit unbedeutenden Ausnahmen und deutlicher Streuung im normalen Bereich (Abb.3).

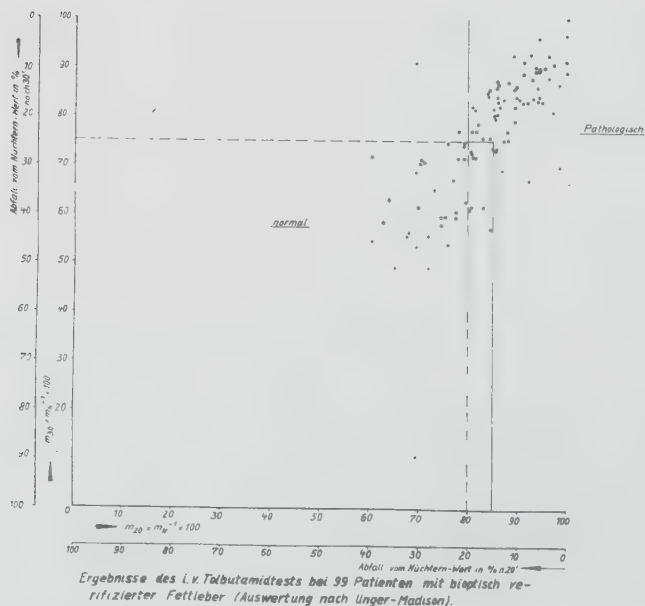


Abb. 2 Auf der Abszisse ist der prozentuale Abfall des Blutzuckers vom Nüchternwert nach 20' und auf der Ordinate der Abfall vom Nüchternwert nach 30' aufgetragen.

- (m_{20} : Meßwert der Blutzuckerkurve 20' p.inj.
 m_{30} : Meßwert der Blutzuckerkurve 30' p.inj.
 m_N : Wert des Nüchternblutzuckers
 $m_{20/30} \times m_N^{-1} \times 100$: Prozentualer Anteil des 20' bzw. 30'-Wertes am Nüchternwert)

Die im Diagramm eingezeichneten Hilfslinien erlauben eine Zuordnung der Ergebnisse zu den von UNGER und MADISON angegebenen Grenzen für pathologische, normale und dazwischen liegende fraglich pathologische Kurvenverläufe.

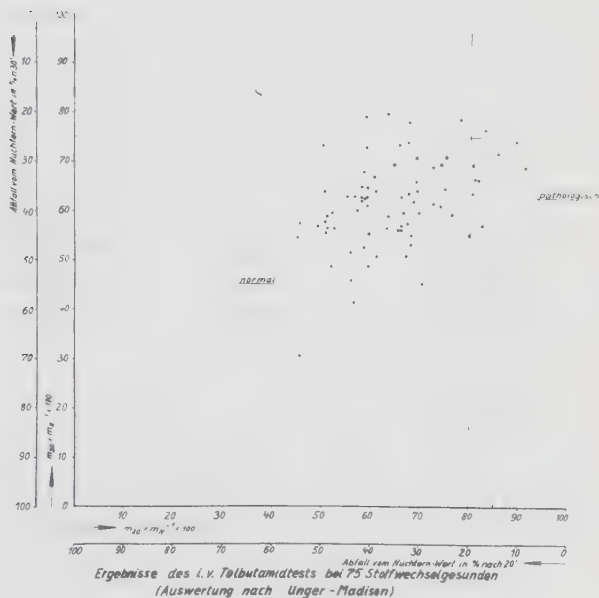


Abb. 3 Auf der Abszisse ist der prozentuale Abfall des Blutzuckers vom Nüchternwert nach 20' und auf der Ordinate der Abfall vom Nüchternwert nach 30' aufgetragen.

- (m_{20} : Meßwert der Blutzuckerkurve 20' p.inj.
 m_{30} : Meßwert der Blutzuckerkurve 30' p.inj.
 m_N : Wert des Nüchternblutzuckers
 $m_{20/30} \times m_N^{-1} \times 100$: Prozentualer Anteil des 20' bzw. 30'-Wertes am Nüchternwert)

Die im Diagramm eingezeichneten Hilfslinien erlauben eine Zuordnung der Ergebnisse zu den von UNGER und MADISON angegebenen Grenzen für pathologische, normale und dazwischen liegende fraglich pathologische Kurvenverläufe.

8. Untersuchung der das Ergebnis des Tolbutamidtests möglicherweise beeinflussenden Faktoren

Die das Ergebnis des Tolbutamidtests beeinflussenden Faktoren sollen in dem Kollektiv von 99 Patienten mit biopisch verifizierter Fettleber untersucht werden. Die größte Bedeutung kommt wohl dem Lebensalter, der Körperfülle und dem Ausmaß der Fettleber zu. Dies soll im folgenden untersucht werden.

I. Das Lebensalter

Ein wesentlicher Faktor kann das Alter des untersuchten Patienten sein. Hierfür spricht, daß im Vergleichskollektiv der Stoffwechselgesunden mit den überwiegend normalen Testausfällen 83% aller Fälle das fünfzigste Lebensjahr noch nicht überschritten haben, während unter den Fällen mit Fettleber mehr als die Hälfte (56%) älter als fünfzig Jahre ist.

Die Verteilung der Testergebnisse in den von uns gewählten Altersklassen ergibt jedoch eine nahezu gleichmäßige Verteilung derselben und keine auffällige Häufung pathologischer Ausfälle in einer bestimmten Altersklasse. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 5%.

s. Tabelle 14, S. 111

II. Die Körperfülle

Als weiterer Faktor kommt die Körperfülle in Frage. Dies drängt sich wiederum bei Vergleich der beiden Kollektive auf, wenn man das signifikante Überwiegen der Normgewichtigen und nur leicht Übergewichtigen im Kollektiv der Stoffwechselgesunden bedenkt. Ein Vergleich der Testergebnisse in den einzelnen Gewichtsklassen ergibt eine statistisch auffällige Häufung pathologischer Ausfälle bei den stärker Fettleibigen (SCHALL-Index größer als 1,25) im Vergleich zu den Normgewichtigen und leicht Fettleibigen (SCHALL-Index bis 1,10 bzw. 1,25). Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist hier kleiner als 5%, aber größer als 1%.

s. Tabelle 15, S. 112

III. Der Grad der Fettleber

Eine Beziehung von Testausfall zum Ausmaß der Fettleber wird nach den vorangegangenen Untersuchungen über den gesicherten Zusammenhang von Körperfülle und Schweregrad der

Fettleber sehr wahrscheinlich.

Es wird daher die Verteilung der Testausfälle

- a) in den drei Gruppen der leichten, mittelschweren und massiven Fettlebern untersucht - in der Gruppe der massiven Fettlebern sind drei Fälle mit Fettzirrhose eingeschlossen.

s. Tabelle 16, S.113

- b) in den zwei Hauptgruppen der nicht-massiven und der massiven Fettlebern

s. Tabelle 17, S.114

Es zeigt sich in beiden Fällen eine überzufällige Häufung pathologischer Testausfälle bei Patienten mit massiver Fettleber, während das Zusammentreffen von massiver Fettleber und normalem Testergebnis außerordentlich selten ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt für beide Fälle unter 1%.

- c) Ferner wurde die Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse zu den Fettleberstadien nach KALK untersucht.

s. Tabelle 18, S.115

Die nahezu gleichmäßige Verteilung der Testergebnisse in den einzelnen Stadien spricht gegen eine Beeinflussung des Testausfalls durch die begleitende mesenchymale Reaktion. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 5%.

Zusammenfassend können wir aus diesen Untersuchungen auf eine Abhängigkeit des Tolbutamidtestergebnisses vom Ausmaß der Fettleibigkeit und dem Verfettungsgrad der Steatose schließen. Eine Altersabhängigkeit oder eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Begleitentzündung der Fettleber konnte dagegen nicht verifiziert werden.

Es folgen die Tabellen 13 - 18

Tabelle 13

Vergleich der Tolbutamidtestergebnisse bei 99 Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber und 75 Stoffwechselgesunden ohne klinischen Verdacht auf eine Fettleber.

Tolbutamid- testergebnis n. UNGER u. MADISON		Stoffwechselges. ohne klin. Verd. auf Fettleber	bioptisch erwiesene Fettleber	SUMME
normal	%	83	28	90
	n_{ij}	62	28	
	e_{ij}	38,8	51,2	
fraglich patho- logisch	%	12	10	19
	n_{ij}	9	10	
	e_{ij}	8,2	10,8	
pathologisch	%	5	62	65
	n_{ij}	4	61	
	e_{ij}	28,0	37,0	
SUMME		75	99	174
$f = 2$ $\chi^2 = 60,74$ $P < 1\%$				

Tabelle 14

Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse zur Altersverteilung

Alters- klassen		Tolb.testergeb. n. UNGER u.MADISON		SUMME
		pathologisch	normal u. fragl. pathologisch	
bis unter 30 Jahre	% n_{ij} e_{ij}	5 3 3,7	8 3 2,3	6
30 bis unter 50 Jahre	% n_{ij} e_{ij}	34 21 23,4	45 17 14,6	38
50 Jahre und darüber	% n_{ij} e_{ij}	61 37 33,9	47 18 21,1	55
SUMME		61	38	99
$f = 2$ $\chi^2 = 1,73$ $P > 5\%$				

Tabelle 15

Beziehung zwischen Tolbutamidtestergebnissen und Körperfülle

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)		Index der Körperfülle nach SCHALL			SUMME
		bis 1,10 leichtes Untergew.u. Normgewicht	1,11 - 1,25 leichte Fettleibig- keit	über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	
normal	%	35	43	10	28
	n _{ij}	7	17	4	
	e _{ij}	5,7	11,3	11,0	
fraglich patho- logisch	%	5	10	13	10
	n _{ij}	1	4	5	
	e _{ij}	2,0	4,0	4,0	
patho- logisch	%	60	47	77	61
	n _{ij}	12	19	30	
	e _{ij}	12,3	24,7	24,0	
SUMME		20	40	39	99
$f = 4$ $\chi^2 = 11,21$ $1\% < P < 5\%$					

Tabelle 16

Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse zum Ausmaß der Fettleber

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)		Parenchymverf. leichte Fett- leber	mittelschwere Fettleber	massive Fettleber und Fett- zirrrose*	SUMME
normal	%	33	43	7	28
	n_{ij} e_{ij}	13 11,0	13 8,5	2 8,5	
fraglich patho- logisch	%	15	3	10	10
	n_{ij} e_{ij}	6 4,0	1 3,0	3 3,0	
patho- logisch	%	52	54	83	61
	n_{ij} e_{ij}	20 24,0	16 18,5	25 18,5	
SUMME		39	30	30	99
$f = 4$ $\chi^2 = 13,50$ $P < 1\%$					

* 3 Fälle mit Fettzirrrose und pathologischem Tolbutamidtestausfall

Tabelle 17

Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse zum Ausmaß der Fettleber

Tolbutamidtest- ergebnisse n. UNGER u. MADISON		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose*	SUMME
normal	%	38	7	28
	n_{ij} e_{ij}	26 19,5	2 8,5	
fraglich pathologisch	%	10	10	10
	n_{ij} e_{ij}	7 7,0	3 3,0	
pathologisch	%	52	83	61
	n_{ij} e_{ij}	36 42,5	25 18,5	
SUMME		69	30	99
$f = 2$ $\chi^2 = 10,41$ $P < 1\%$				

* 3 Fälle mit pathologischem Tolbutamidtestergebnis

Tabelle 18

Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse zu den Fettleberstadien nach KALK*

Tolbutamidtest- ergebnisse n. UNGER u. MADISON		Stadium I der Fettleber	Stadium II und III der Fettleber	SUMME
normal	%	35	21	28
	n _{ij}	18	10	
	e _{ij}	14,4	13,6	
fraglich pathologisch	%	8	12	10
	n _{ij}	4	6	
	e _{ij}	5,2	4,8	
pathologisch	%	57	67	61
	n _{ij}	29	32	
	e _{ij}	31,4	29,6	
SUMME		51	48	99
$f = 2$ $\chi^2 = 2,75$ $P > 5\%$				

* Stadium I nach KALK: reine Steatosis hepatis ohne mesenchymale Reaktion

Stadium II nach KALK: Steatosis hepatis mit beginnender mesenchymaler Reaktion

Stadium III nach KALK: Fettzirrhose**

** 3 Fälle mit pathologischem Tolbutamidtestergebnis

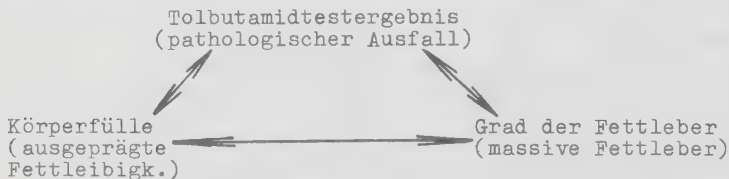
9. Beziehung zwischen Fettlebergrad, Ausmaß der Fettleibigkeit und Tolbutamidtestergebnis

Es soll nun versucht werden, die zwischen den Faktoren Fettlebergrad, Fettleibigkeit und Tolbutamidtestausfall bzw. latent-diabetische Stoffwechselsituation bestehenden Zusammenhänge zu klären.

Zuvor muß an dieser Stelle noch nachgetragen werden, daß die Beziehung zwischen Grad der Fettleber und Körperfülle wie zu erwarten auch in diesem Kollektiv der 99 Tolbutamid-getesteten, die eine Auswahl aus dem Gesamtkollektiv der 300 Fettleberpatienten darstellen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1% zu sichern ist.

s. Tabelle 19, S.120

Man kann die Beziehung der erhobenen Befunde zueinander in einem Dreiecksschema verdeutlichen, wobei der gesicherte Zusammenhang zwischen Grad der Fettleber und Ausmaß der Fettleibigkeit die Basis liefert, von der aus sowohl die Fettleibigkeit als auch der Fettlebergrad einen Einfluß auf den Ausfall des Tolbutamidtests nehmen.



Es ist schwer zu überblicken wie sich die einzelnen Faktoren dieser Dreiecksbeziehung gegenseitig beeinflussen. So kann die Beziehung zwischen Grad der Fettleber und Tolbutamidtest durch das Ausmaß der Fettleibigkeit mitbestimmt werden, da ebenfalls zwischen Fettleibigkeit und Fettlebergrad ein enger Zusammenhang besteht. Umgekehrt geht in die Beziehung von Testausfall und Fettleibigkeit unerkannt der pathologische Leberbefund mit ein.

Daher muß versucht werden jeweils eine Komponente dieses Komplexes aus der Beziehung der beiden übrigen Größen auszuschalten. Dies erreicht man mit der statistischen Methode der Standardisierung (genaue Beschreibung und Erklärung auf S.81).

a) Anwendung der Standardisierung für die Beziehung von Fettleibigkeit, Schweregrad der Fettleber und Tolbutamidtestausfall:

I. Standardisierung der Beziehung von Körperfülle und Tolbutamidtestausfall nach dem Grad der Fettleber.

Die Berechnung der standardisierten Erwartungswerte erfolgt durch Aufteilung des Kollektivs in Fälle mit massiver und nicht-massiver Fettleber. Die zuvor statistisch auffällige Beziehung von Körperfülle und Tolbutamidtestergebnis ist nach Standardisierung nicht mehr statistisch auffällig. Die Irrtumswahrscheinlichkeit, die zuvor unter 5% lag, liegt nun über 5%.

s. Tabelle 20, S. 121

II. Standardisierung der Beziehung von Grad der Fettleber und Testausfall nach den unterschiedlichen Graden der Fettleibigkeit.

Die Berechnung der standardisierten Erwartungswerte erfolgt nach Aufteilung des Kollektivs in Fälle mit einem SCHALL-Index bis 1,25 und über 1,25. Die zuvor statistisch gesicherte Beziehung zwischen Fettlebergrad und Testausfall verliert nach Standardisierung ihre Signifikanz. Die Irrtumswahrscheinlichkeit, die zuvor unter 1% lag, liegt nun über 5%.

s. Tabelle 21, S. 122

III. Standardisierung der Beziehung von Körperfülle und Grad der Fettleber nach den Tolbutamidtestergebnissen.

Die Berechnung der standardisierten Erwartungswerte erfolgt nach Aufteilung des Kollektivs in Fälle mit pathologischem Testergebnis und in solche mit normalem oder fraglich pathologischem Testausfall. Auch nach Standardisierung bleibt die Beziehung zwischen Grad der Fettleber und Körperfülle statistisch gesichert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bleibt kleiner als 1%.

s. Tabelle 22, S. 123

Zusammenfassung

Mit Hilfe der Methodik der Standardisierung konnte gezeigt werden, daß das gehäufte Vorliegen eines pathologischen Tolbutamidtests und damit einer latent-diabetischen Stoffwechsellaage weder auf das Ausmaß der Fettleibigkeit noch den Schweregrad der Fettleber allein zurückgeführt werden kann. Dagegen bleibt die Beziehung von Körperfülle und Fettlebergrad in jedem Falle gesichert. Diese Beziehung scheint demnach am stärksten zu sein. Doch erst beide Faktoren gemein-

sam, nämlich die ausgeprägte Fettleibigkeit und eine massive Fettleber sind die Vorbedingung für ein signifikant gehäuftes Auftreten einer latent-diabetischen Stoffwechsellage.

b) Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es uns sinnvoll, das gesamte Kollektiv in folgende vier Gruppen zu untergliedern, in denen Körperfülle und Fettlebergrad unterschiedlicher Ausprägung miteinander kombiniert sind und darauf deren Beziehung zum Ausfall des Tolbutamidtests zu prüfen:

Gruppe	Grad der Fettleber	Grad der Fettleibigkeit	Fallzahl
I	nicht-massive Fettleber	keine ausgeprägte Fettleibigkeit SCHALL-Index bis 1,25	50
II	nicht-massive Fettleber	ausgeprägte Fettleibigkeit SCHALL-Index über 1,25	19
III	massive Fettleber	keine ausgeprägte Fettleibigkeit SCHALL-Index bis 1,25	10
IV	massive Fettleber	ausgeprägte Fettleibigkeit SCHALL-Index über 1,25	20
SUMME			99

Vergleich der Tolbutamidtestausfälle in den vorgenannten Gruppen:

1. Ein Vergleich der Testergebnisse in diesen vier Gruppen zeigt statistisch auffällig eine stetige Zunahme pathologischer Testausfälle von 46% in Gruppe I über 68% in Gruppe II und 80% in Gruppe III auf 85% in Gruppe IV und im gleichen Sinne eine Abnahme normaler Ergebnisse von 46% in Gruppe I auf 5% in Gruppe IV. Die Anzahl der fraglich pathologischen Ergebnisse weicht in sämtlichen Gruppen dagegen nur sehr gering von 10% ab. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 1%, aber kleiner als 5%. -

s. Tabelle 23, S. 124

2. Ein Vergleich der Ergebnisse in den Gruppen II bis IV zeigt dagegen nur geringe Unterschiede, die statistisch nicht signifikant sind, wenn auch eine kontinuierliche Zu-

nahme von pathologischen Werten bis zur Gruppe der Kombinationsfälle von massiver Fettleber und ausgeprägter Fettleibigkeit zu vermerken ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist hier größer als 5%.

s. Tabelle 24, S.125

3. Vergleicht man dagegen die Ergebnisse der Gruppen II bis IV als Ganzes mit denen der Gruppe I, welche die zum weitesten größten Teil normgewichtigen oder nur leicht übergewichtigen Patienten mit nicht massiver Fettleber umfaßt, so zeigt sich eine statistisch gesicherte Häufung pathologischer Testausfälle in den Gruppen II bis IV im Vergleich zur Gruppe I. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1%.

s. Tabelle 25, S.126

Zusammenfassung

Durch den Vergleich des Tolbutamidtestausfalls in den gebildeten Gruppen, die gleichzeitig das Ausmaß der Fettleber und das der Fettleibigkeit berücksichtigen, kommen wir im Prinzip zum gleichen Resultat wie mit der zuvor beschriebenen Methode der Standardisierung. Auch hier zeigt sich, daß bei Zusammentreffen von massiver Fettleber und ausgeprägter Fettleibigkeit das Vorkommen einer latent-diabetischen Stoffwechsellage am häufigsten ist. Doch diese Betrachtungsweise wird darüberhinaus bereichert durch Berücksichtigung von Zwischengruppen, bei denen jeweils nur eine der angeschuldigten Ursachen dominiert, während die andere nur geringe Ausmaße erreicht. In der einen Zwischengruppe ist besonders die Fettleibigkeit ausgeprägt, während in der anderen die massive Fettleber dominiert. Es fällt auf, daß auch in diesen beiden Gruppen die Häufigkeit der pathologischen Testergebnisse größer ist als bei den Fällen, bei denen weder die Fettleibigkeit noch die Fettleber übermäßig ausgeprägt sind.

Es folgen die Tabellen 19 - 25

Tabelle 19

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Körperfülle
bei 99 tolbutamidgetesteten Patienten

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	% n_{ij} e_{ij}	26 18 13,9	7 2 6,1	20
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	46 32 27,9	26 8 12,1	40
Über 1,25 mittlere und schwere Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	28 19 27,2	67 20 11,8	39
SUMME		69	30	99
$f = 2$ $\chi^2 = 14,03$ $P < 1\%$				

Tabelle 20

Beziehung der Tolbutamidtestergebnisse zur Körperfülle

a) ohne Standardisierung

b) nach Standardisierung nach den Fettlebergaden

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)		Index der Körperfülle nach SCHALL				SUMME
		bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	über 1,25 mittlere u. schwere Fettleibigkeit		
normal	%	35	43	10		28
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$ $\frac{se_{ij}}{se_{ij}}$	7 5,7	17 11,3	4 11,0	8,5	
fraglich patho- logisch	%	5	10	13		10
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$ $\frac{se_{ij}}{se_{ij}}$	1 2,0	4 4,0	5 4,0	4,0	
patho- logisch	%	60	47	77		61
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$ $\frac{se_{ij}}{se_{ij}}$	12 12,3	19 24,7	30 24,0	26,6	
SUMME		20	40	39		99
f = 4		a) ohne Standardisierung : $\chi^2 = 11,21$				1% < p < 5%
		b) nach Standardisierung : $\chi^2 = 6,06$				p > 5%

* Berechnung der standardisierten Erwartungswerte (se_{ij}) s. Tabelle 7 im Anhang, S. 150

Tabelle 21

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und Tolbutamidtestausfall

a) ohne Standardisierung

b) nach Standardisierung nach der Körperfülle

Tolbutamid- testergebnis n. UNGER u. MADISON		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
normal	%	38	7	28
	n_{ij}	26	2	
	e_{ij}	19,5	8,5	
	se_{ij}	22,0	6,0	
fraglich patho- logisch	%	10	10	10
	n_{ij}	7	3	
	e_{ij}	7,0	3,0	
	se_{ij}	6,6	3,4	
patho- logisch	%	52	83	61
	n_{ij}	36	25	
	e_{ij}	42,5	18,5	
	se_{ij}	40,4	20,6	
SUMME		69	30	99
f = 2				
a) ohne Standardisierung: $\chi^2 = 10,41$ p < 1%				
b) nach Standardisierung: $\chi^2 = 4,97$ p > 5%				

* Zur Berechnung der standardisierten Erwartungswerte (se_{ij})
s. Tab. 8 im Anhang, S.151

Tabelle 22

Beziehung zwischen Ausmaß der Fettleber und der Körperfülle bei 99 tolbutamidgetesteten Patienten

a) ohne Standardisierung

b) nach Standardisierung nach den Tolbutamidtestergebnissen

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	%	26	7	20
	n_{ij}	18	2	
	e_{ij}	13,9	6,1	
	se_{ij}	14,1	5,9	
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	%	46	26	40
	n_{ij}	32	8	
	e_{ij}	27,9	12,1	
	se_{ij}	29,4	10,6	
Über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	%	28	67	39
	n_{ij}	19	20	
	e_{ij}	27,2	11,8	
	se_{ij}	25,5	13,5	
SUMME		69	30	99
f = 2				
a) ohne Standardisierung: $\chi^2 = 14,03$ P < 1%				
b) nach Standardisierung: $\chi^2 = 9,42$ P < 1%				

* Zur Berechnung der standardisierten Erwartungswerte (se_{ij})
s. Tab. 9 im Anhang S.152

Tabelle 23

Vergleich der Tolbutamidtestergebnisse bei folgenden vier Gruppen:

- I. keine massive Fettleber
keine ausgeprägte Fettleibigkeit (SCHALL-Index * bis 1,25) n = 50
- II. keine massive Fettleber
bei ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index über 1,25) n = 19
- III. massive Fettleber
ohne ausgeprägte Fettleibigkeit (SCHALL-Index bis 1,25) n = 10
- IV. massive Fettleber
bei ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index über 1,25) n = 20

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV		SUMME
	% n_{ij} e_{ij}		% n_{ij} e_{ij}		% n_{ij} e_{ij}		% n_{ij} e_{ij}		
normal	46 23 14,1		16 3 5,4		10 1 2,8		5 1 5,7		28
fraglich patho- logisch	8 4 5,1		16 3 1,9		10 1 1,0		10 2 2,0		10
patho- logisch	46 23 30,8		68 13 11,7		80 8 6,2		85 17 12,3		61
SUMME	50		19		10		20		99

$f = 6$

$\chi^2 = 16,44$

$1\% < p < 5\%$

* SCHALL-Index: Index der Körperfülle

Tabelle 24

Vergleich der Tolbutamidtestergebnisse in folgenden Gruppen:

Gruppe II: keine massive Fettleber bei ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index* über 1,25)

Gruppe III: massive Fettleber ohne ausgeprägte Fettleibigkeit (SCHALL-Index bis 1,25)

Gruppe IV: massive Fettleber bei ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index über 1,25)

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)		Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	SUMME
normal	%	16	10	5	
	n_{ij}	3	1	1	5
	e_{ij}	2,0	1,0	2,0	
fraglich patho- logisch	%	16	10	10	
	n_{ij}	3	1	2	6
	e_{ij}	2,3	1,2	2,5	
patho- logisch	%	68	80	85	
	n_{ij}	13	8	17	38
	e_{ij}	14,7	7,8	15,5	
SUMME		19	10	20	49
$f = 4$ $\chi^2 = 1,78$ $p > 5\%$					

* SCHALL-Index: Index der Körperfülle

Tabelle 25

Vergleich der Tolbutamidtestergebnisse bei
Gruppe I: keine massive Fettleber und keine ausgeprägte
Fettleibigkeit (SCHALL-Index* bis 1,25)
und den Gruppen II, III und IV gemeinsam**.

Tolbutamid- testergebnis n. UNGER u. MADISON		Gruppe I	Gruppe II+III+IV	SUMME
normal	%	46	10	28
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$	23 14,1	5 13,9	
fraglich pathologisch	%	8	12	10
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$	4 5,1	6 4,9	
pathologisch	%	46	78	61
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$	23 30,8	38 30,2	
SUMME		50	49	99
$f = 2$ $\chi^2 = 15,66$ $P < 1\%$				

* SCHALL-Index: Index der Körperfülle

- ** Gruppe II: keine ausgeprägte Fettleber bei ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index über 1,25) n = 19
Gruppe III: massive Fettleber ohne ausgeprägte Fettleibigkeit (SCHALL-Index bis 1,25) n = 10
Gruppe IV: massive Fettleber bei ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index über 1,25) n = 20

10. Zusammenfassung und Diskussion der statistischen Untersuchungen

Die klinisch häufig beobachtete Koinzidenz von Fettsucht, Fettleber und latent-diabetischer Stoffwechsellage konnte an einem geeigneten Krankengut statistisch gesichert werden.

Es zeigte sich eine enge Beziehung zwischen ausgeprägter Fettleibigkeit, massiver Fettleber und pathologischem Tolbutamidtestausfall.

Es fragt sich nun, ob das Ergebnis des Tolbutamidtests der Fettleibigkeit oder dem pathologischen Leberbefund zuzuordnen sei. Aufgrund der Beziehung von Ausmaß der Fettleber und pathologischem Verlauf der Blutzuckerkurven nach Tolbutamidbelastung wäre es naheliegend, den letzteren auf eine weitgehend hepatisch bedingte Stoffwechselanomalie zurückzuführen.

Gegen das Vorliegen eines "hepatogenen Diabetes" spricht jedoch der Verlauf der Blutzuckerkurven nach Tolbutamidbelastung. Denn nach den Untersuchungen von CREUTZFELDT, WILLE und KAUP (67) über den Aussagewert des intravenösen Tolbutamidtests bei Leberzirrhosen im Vergleich zu anderen gebräuchlichen Untersuchungen wie dem Glucose- und dem Insulin-Glucose-Toleranztest ermöglicht allein die intravenöse Tolbutamidbelastung eine sichere Abgrenzung von "insulinär" und "hepatisch" bedingten Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels. Während latent-diabetische Individuen einen zu geringen initialen Blutzuckerabfall vom Nüchternwert zeigen, fällt der Blutzucker bei Leberzirrhotikern wohl wie beim Gesunden prompt ab, steigt aber nicht wieder an. Diese Ergebnisse konnten in jüngster Zeit von WEITHALER (314) bei Patienten mit bioptisch gesicherter Steatosis hepatis bestätigt werden.

Da wir nach den Angaben von UNGER und MADISON (296-298) allein den initialen Blutzuckerabfall als Kriterium für einen pathologischen Verlauf der Blutzuckerkurven werteten, erfaßten wir demnach mit großer Sicherheit nur Fälle mit einer allein auf zu geringe Insulinwirksamkeit zurückzuführenden Störung des Kohlenhydratmetabolismus. Wir haben daher die Gewähr, daß es sich bei unseren Patienten mit pathologischem Testausfall tatsächlich um latent-diabetische Individuen handelt, was nicht ausschließt, daß sich an

die insulinär bedingte Störung nicht auch eine hepatische Komponente anschließen kann. (s. auch S. 52f.)

Dies deckt sich mit der Auffassung von KALK (161), der die Fettleber als den Ausdruck einer latent-diabetischen Phase betrachtet, die einem sich nach Jahren manifestierenden Diabetes mellitus vorausgeht. Damit könnte das gleichermaßen gehäufte Vorkommen von pathologischen Testausfällen bei ausgeprägt Fettleibigen und die ebenfalls statistisch gesicherte Abhängigkeit des pathologischen Leberbefundes vom Ausmaß der Fettleibigkeit in Beziehung gebracht werden.

Die ausgesprochen diabetogene Tendenz der Fettleibigen ist bekannt und durch viele Untersuchungen belegt. Sie ist besonders ausgeprägt beim Altersdiabetes, der charakterisiert ist durch fortgeschrittenes Lebensalter und erhebliches Übergewicht. Diese Charakteristika treffen in allem auf unser Kollektiv zu, das sich vorwiegend aus älteren und übergewichtigen Patienten zusammensetzt.

Es drängt sich danach auf, die latent-diabetische Stoffwechsellage als Bindeglied zwischen Ausmaß der Fettleber und der Fettleibigkeit zu betrachten. Damit würde die Fettleber sich als Folge der durch die ausgeprägte Fettleibigkeit begünstigten latent-diabetischen Stoffwechsellage erklären lassen. Hierfür spricht nicht zuletzt die außerordentliche Häufung pathologischer Testergebnisse bei den Kombinationsfällen von ausgeprägter Fettleibigkeit und massivem Fettleberbefund.

Weiterhin begünstigt die meist übermäßig kohlenhydratreiche Kost der Fettleibigen einmal das Entstehen einer diabetischen Stoffwechselentgleisung durch Überlastung der Insulinkapazität des Organismus und zum anderen eine Steigerung der Lipogenese. Da jedoch für die ungestörte lipogene Verwendung der im Übermaß zugeführten Kohlenhydrate eine ebenfalls vermehrte Insulinwirksamkeit unbedingt benötigt wird, scheinen sich beide Ereignisse gegenseitig auszuschließen.

Doch hier muß an die an anderer Stelle (S.35f.) ausführlich diskutierten neueren Untersuchungen von ANTONIADES et al. (4-6), GORDON (111), GUNDERSON et al. (117), LOWY et al. (203), SAMAAAN et al. (262) und VALLANCE-OWEN et al. (302-305) über das Verhalten der "insulin-like-activity" beim adipösen "maturity-onset" Diabetestyp erinnert werden. Nach

diesen Befunden erklären sich die Beobachtungen über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei latent-diabetischen Adipösen und Altersdiabetikern mit einer unterschiedlich fortgeschrittenen Dissoziation der Seruminaktivität.

Ein weiteres wesentliches Ergebnis der Untersuchungen besonders von VALLANCE-OWEN et al. (302-305) und SAMAAAN et al. (262) war die Feststellung einer unterschiedlichen Aktivität des Insulins am Rattendiaphragma und am Epididymisfettgewebe. Während die insulinähnliche Wirksamkeit am quergestreiften Muskel bei Diabetikern vom "maturity-onset"-Typ gegenüber Gesunden stark erniedrigt war, zeigte sich am Fettgewebe eine übernormal hohe Wirksamkeit. Die durch Synalbumin (VALLANCE-OWEN) oder andere Eiweißfraktionen des Serums inhibierte Insulinwirkung behält somit ihre übernormal hohe Wirksamkeit am Fettgewebe bei.

Man kann daher die bei latenten Diabetikern gefundene überzufällige Häufung von ausgeprägter Fettleibigkeit und massiver Steatosis hepatis als gemeinsame Folge einer nur teilweise antagonistisch gehemmten Insulinaktivität betrachten, die ihre übernormal hohe steigernde Wirkung auf die Lipogenese beibehalten hat.

Ein fördernder Einfluß der Fettleibigkeit und der latent-diabetischen Stoffwechsellage auf die in fast der Hälfte der Fettleberfälle beobachtete reaktive Entzündung konnte nicht festgestellt werden, obgleich offensichtlich eine enge Beziehung zwischen dem Ausmaß der Verfettung des Parenchyms und der sekundären Proliferation des Mesenchyms besteht.

Dies bestätigt die Auffassung von KALK (161), WILDHIRT (321) und BURGMANN (41), die im Gegensatz zu THALER (291, 292) die Ursache der Steatose und des folgenden zirrhotischen Umbaus als nicht identisch betrachten. Somit sind die Ursachen der Steatose nur mittelbar am zirrhotischen Umbau der Leber beteiligt. Das fettig umgewandelte Parenchym wird in erhöhtem Maße gegen die verschiedensten Schädlichkeiten toxischer oder infektiöser Natur anfällig, die jedoch einem intaktem Leberparenchym nichts anhaben können. Als Folge dieser Störung des normalen Gleichgewichts kommt es dann möglicherweise unter dem Bilde der mesenchymalen Proliferation zu einer reaktiv entzündlichen Veränderung des Gefäßbindegewebes der Leber. (s. auch S.65f.)

C. KASUISTIK

1. Humorale Veränderungen bei fettleibigen Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber

Von 52 klinisch fettsüchtigen Patienten, bei denen eine Steatosis hepatis durch Leberbiopsie nachgewiesen werden konnte, werden im folgenden Laboratoriumswerte wiedergegeben, die man üblicherweise als "Leberfunktionsproben" im weiteren Sinne gebraucht, da ihre Größe in den meisten Fällen eine Aussage über die Einschränkung der Leberfunktion erlaubt.

Zuvor soll in einer Übersicht der Grad der Fettleber, die diese begleitende mesenchymale Reaktion und die zugeordneten Grade der Fettleibigkeit wiedergegeben werden.

Grad der Steatose	mesenchymale Reaktion		SUMME	Grad der Fettleibigk. (nach d.SCHALL-Index [†])		
	fehlend	vorhanden		leicht	mittel	stark
Parenchymverfett.	2	0	2(4%)	0	2	0
leichtgrad. Steatose	6	3	9(17%)	1	6	2
mittelgrad. Steatose	8	4	12(23%)	2	8	2
massive Steatose	8	17	25(48%)	0	14	11
Fettzirrh.	-	4	4(8%)	0	2	2
SUMME	24	28	52(100%)	3	32	17

[†]SCHALL-Index: Index der Körperfülle

Aus dieser Zusammenstellung erkennt man einerseits das Überwiegen schwerer Formen der Fettleber bei den Patienten mit ausgeprägter Fettleibigkeit. So haben insgesamt 56% mittel bis stark fettleibige Patienten eine massive Steatose oder Fettzirrhose. Andererseits findet sich eine begleitende Entzündung vorwiegend bei den schweren Formen der Fettleber. Es zeigt sich also auch hier ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Steatose und dem Auftreten einer begleitenden mesenchymalen Reaktion.

Eine weitere Übersicht soll die Zusammensetzung des Kollektivs nach Alter, Geschlecht und Grad der Fettleibigkeit (nach dem SCHALL-Index) zeigen:

Geschlecht	Grad der Fettlbkg.	Dezennien					SUMME
		3.	4.	5.	6.	und darüber	
männlich	leicht	-	3	-	-	-	3
	mittel	1	5	3	14	6	29
	stark	1	2	3	4	1	11
SUMME		2	10	6	18	7	43
weiblich	leicht	-	-	-	-	-	-
	mittel	-	-	1	1	1	3
	stark	1	1	2	2	-	6
SUMME		1	1	3	3	1	9
Insgesamt:		3	11	9	21	8	52

Es überwiegt in dem untersuchten Kollektiv das männliche Geschlecht und bei beiden Geschlechtern sind die höheren Altersklassen bevorzugt. In den verschiedenen Altersklassen finden sich gleichermaßen gehäuft mittel bis ausgeprägt Fettleibige.

Von diesen 52 Patienten konnten nicht in allen Fällen die im folgenden zusammengestellten Laboratoriumswerte erhalten werden. Manche Untersuchungen wurden nur bei einem kleineren Teil der Patienten ausgeführt. Allein die Serum-elektrophorese, die Takatareaktion, der Thymoltrübungstest und die Bestimmung der Bromthaleinretention wurden bei allen 52 Patienten gleichermaßen ausgeführt, während die Bestimmung der Serumtransaminasen nur in 44 Fällen erfolgte, die des Cholesterins und seiner Fraktionen in nur 11 Fällen und die der Gesamtlipide in 9 Fällen.

Da Vergleichswerte fehlen, können die erhaltenen Laboratoriumswerte statistisch nicht ausgewertet werden. Sie sollen daher in Form von Punktdiagrammen, in denen die Streuung der Werte und ihre Lage zum Normbereich deutlich wird, veranschaulicht werden. Nur bei der Papierelektrophorese sind die laboratoriumseigenen Mittelwerte normaler Fälle und deren Standardabweichung bekannt. Daher können die erhaltenen Werte im Sinne der "Prüfung einer Hypothese" statistisch ausgewertet werden (genaue Beschreibung der Methode s.S.82).

a) Auswertung der Papierelektrophorese bei 52 fettleibigen Patienten
mit biotisch gesicherter Fettleber

Eiweiß- fraktionen	im oberhalb Normbereich			Zeilen- summe	Normal- streuung	$\bar{x}$	U	P
	unterhalb							
Gesamteiweiß	2 (4%)	46 (88%)	4 (8%)	52 (100%)	6,5-8,0	7,35	-	-
Albumine	29 (56%)	19 (17%)	14 (27%)	52 (100%)	53,9 $\pm$ 2,75	49,27	12,14	<1%
α_1 -Globuline	13 (25%)	21 (40%)	18 (35%)	52 (100%)	5,0 $\pm$ 0,39	5,10	1,85	>5%
α_2 -Globuline	4 (8%)	25 (48%)	23 (44%)	52 (100%)	8,1 $\pm$ 1,17	9,19	6,72	<1%
β -Globuline	1 (2%)	15 (29%)	36 (69%)	52 (100%)	12,5 $\pm$ 1,28	14,85	13,24	<1%
γ -Globuline	11 (21%)	20 (38%)	21 (41%)	52 (100%)	20,1 $\pm$ 1,94	21,59	5,54	<1%

Während das Gesamteiweiß im Normbereich liegt, zeigen sich innerhalb der einzelnen Eiweißfraktionen zum Teil auffällige Abweichungen von der Norm.
Besonders die Albumine sind deutlich gegenüber der Norm verringert, während die beta-Globuline bei der überwiegenden Zahl der Untersuchten erheblich vermehrt sind. Daneben sind auch die alpha-2- und die gamma-Globulinfraktion bei einem Teil der Untersuchten leicht über die Norm erhöht.

b) Die übrigen Laboratoriumswerte sollen in den folgenden Abbildungen in Form einer Synopse veranschaulicht werden.

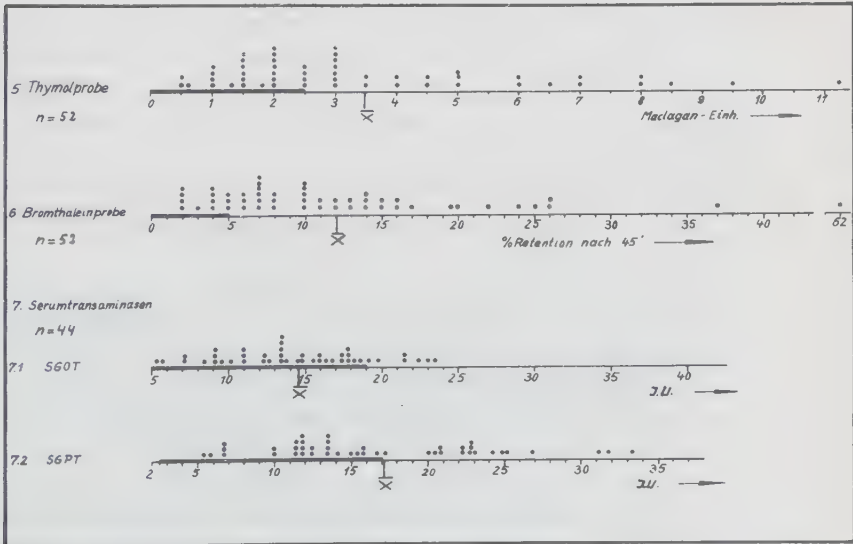
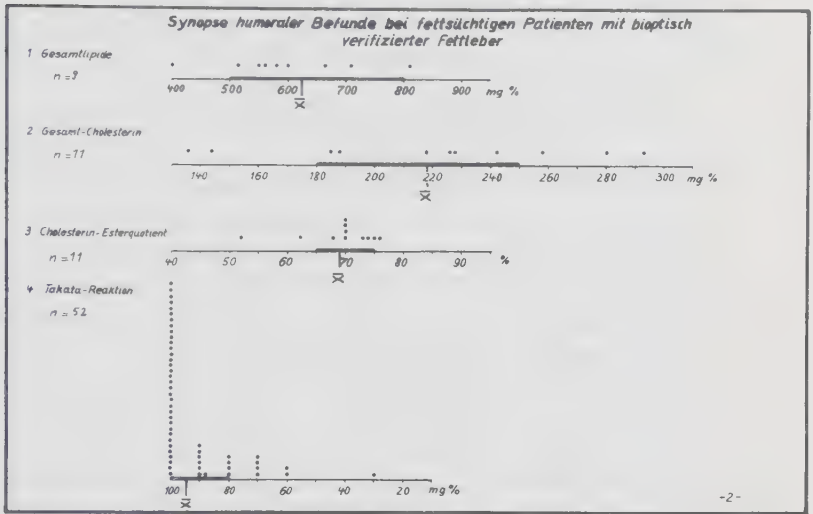


Abb. 4u.5 Auf den Geraden sind die Dimensionen der entsprechenden Laboratoriumswerte aufgetragen. Der jeweilige Normbereich wird durch Verstärkung des Striches hervorgehoben. Jeder Punkt entspricht dem Laboratoriumswert eines Patienten. (n = Gesamtzahl der untersuchten Patienten; $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel sämtlicher Untersuchungswerte).

Zusammenfassung

1. Die nur bei neun Fällen bestimmten Gesamtlipide liegen mit einer Ausnahme alle im Normbereich.
2. Die bei elf Fällen bestimmten Werte des Gesamtcholesterins zeigen eine erhebliche Streuung, wobei das arithmetische Mittel im Normbereich liegt.
3. Die Werte des bei den gleichen Fällen bestimmten Cholesterin-Esterquotienten, der das Verhältnis von verestertem Cholesterin zu freiem Cholesterin angibt, liegen ebenfalls mit nur wenigen Ausnahmen im Normbereich.
4. Die nach MANCKE und SOMMER modifizierte Takata-Reaktion ergibt in den meisten Fällen normale Werte. Nur ein kleiner Teil zeigt deutliche pathologische Werte. Der Mittelwert liegt mit 94,4 mg% im Normbereich.
5. Als weitere Serumlabilitätsprobe wurde die Thymoltrübungsreaktion ebenfalls bei allen 52 Patienten ausgeführt. Hier zeigt sich eine erhebliche Streuung der Werte bis weit über die Normgrenze. Auch der Durchschnittswert liegt mit 3,5 MacLAGAN-Einheiten schon im leicht pathologischen Bereich.
6. Die bei allen 52 Patienten ausgeführte Bromthaleinprobe zeigt bei einem großen Teil der Fälle eine pathologisch verlängerte Farbstoffretention im Blut. Die durchschnittliche Retention von 12,1% nach 45' liegt deutlich im pathologischen Bereich.
7. Bei 44 Patienten wurden die Serum-Glutamat-Oxalacetat- und die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminasen (SGOT und SGPT) bestimmt.

Während die GOT vorwiegend im Herzmuskel, aber auch in der Leber vorkommt, tritt die GPT fast ausschließlich in der Leber auf. Diese kann daher bei mit Gewebszerfall bzw. pathologischer Permeabilitätssteigerung der Leberzellmembran einhergehenden Lebererkrankungen die Norm um das 1000fache übersteigen (143, 328). Die Angaben erfolgen in "Internationalen Enzym-Einheiten" (I.U.) gemäß der International Union of Biochemistry (IUB) 1961.

- a. SGOT: Die Werte liegen zum größten Teil in den angegebenen Normgrenzen und damit auch der Mittelwert.
- b. SGPT: Eine größere Anzahl Patienten zeigt leicht erhöhte Werte, die aber bei weitem nicht für einen erheblichen Zellzerfall sprechen. Der Mittelwert liegt an der oberen Grenze der Norm.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß trotz der nach dem histologischen Befund zum größten Teil sehr erheblichen morphologischen Veränderungen der Leber die humoralen Befunde äußerst spärlich sind. Dies haben schon früher KALK (161), STIEGEL und EGLOFF (287), BRADUS (32), POPPER (243), WEWALKA (317) u.a.m. hervorgehoben (s.S.63f.). Die Unversehrtheit der Leberfunktion bei Fettleber erklärt POPPER (243) damit, daß das intrazellulär abgelagerte Fett das Zytoplasma nicht ersetzt, sondern nur verdrängt.

Auffällig sind allein Veränderungen des Serumelektropherogramm und vor allem Störungen der Farbstoffelimination, die als einzige faßbare Störungen für die Fettleber pathognomonisch zu sein scheinen, besonders wenn die übrigen Reaktionen durchweg normal ausfallen.

Die häufigsten Veränderungen der Eiweißfraktionen bei Fettleber sind die Erhöhung der beta- und alpha-2-Globuline bei gleichzeitiger Verminderung der Albumine. Man kann dies auf eine gleichzeitige Vermehrung der Serumfettanteile zurückführen, da diese Globulinfraktionen als Trägersubstanzen der Blutlipide gelten (330), wenn auch in unserem Material bei der geringen Anzahl untersuchter Fälle keine Erhöhung der Serumlipide nachzuweisen war, was möglicherweise auf die schon normalerweise große Streubreite dieser Werte zurückzuführen ist. Die bei einem Teil der Patienten positiv gefundene Thymolprobe kann man mit einer gleichzeitigen Erhöhung der Lipoproteine erklären (330, 254).

Die auffällige Erhöhung der gamma-Globuline läßt sich auf die die Steatose begleitende Entzündung zurückführen, die in unserem Kollektiv in gut der Hälfte der Fälle nachzuweisen ist. Die für die Fettleber pathognomonische Bromthaleinprobe ist die Folge der eingeschränkten exkretorischen Leistung des verfetteten Leberparenchyms (254, 332).

Fast ausnahmslos normale Serumtransaminasen bei Fettleber wurden auch von KREBS et al. (175), LEIPOLD et al. (194) und BRADUS (32) gefunden. Man kann das unauffällige Verhalten der Serumtransaminasen bei Fettleber mit dem in der Zeiteinheit nur protrahierten Zellzerfall im Vergleich zum gesteigerten Gewebsuntergang bei Hepatitis erklären.

Wir können hieraus folgern, daß die Fettleber trotz ihres morphologisch dramatischen Bildes in ihrer durch die

gebräuchlichen Laboratoriumsmethoden erfaßbaren Leistung nicht erheblich eingeschränkt zu sein scheint. Dennoch verliert sie nicht an klinischer Bedeutung, wenn man sie als Ausdruck einer möglichen latent-diabetischen Stoffwechsellage betrachtet, besonders wenn sie, wie in unserem Kollektiv mit erheblicher Fettleibigkeit gepaart ist. Zum anderen ist immer die Fettzirrhose als Spätfolge der Fettleber zu beachten, die wie wir sahen in einem gewissen Zusammenhang zu dem Ausmaß der Verfettung steht.

2. Humorale Veränderungen bei fettleibigen Patienten ohne bioptisch gesicherte Fettleber.

Bei 35 klinisch Fettsüchtigen wurden, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, Laboratoriumswerte zusammengestellt, die zum weitaus größten Teil eine Aussage über die Leberfunktion erlauben.

Die folgende Übersicht soll die Zusammensetzung des Kollektivs nach Alter, Geschlecht und Grad der Fettleibigkeit zeigen:

Geschlecht	Grad der Fettleibgk.	Dezennien						SUMME
		2.	3.	4.	5.	6.	und darüber	
männlich	leicht	-	-	-	-	-	-	-
	mittel	1	1	1	-	3	-	6
	stark	-	3	1	1	-	-	5
SUMME		1	4	2	1	3		11
weiblich	leicht	-	-	-	-	-	-	-
	mittel	-	-	1	3	1	-	5
	stark	2	4	5	3	4	1	19
SUMME		2	4	6	6	5	1	24
Insgesamt:		3	8	8	7	8	1	35

Das untersuchte Kollektiv setzt sich demnach vorwiegend aus fettsüchtigen Frauen zusammen, die weit mehr als die Hälfte ausmachen. Stark Fettleibige überwiegen deutlich. Eine Bevorzugung bestimmter Altersklassen ist nicht ersichtlich.

Wie bei den fettleibigen Patienten mit bioptisch erwiesener Fettleber soll auch hier zunächst die Serumelektrophorese statistisch im Sinne der "Prüfung einer Hypothese" untersucht werden, während die übrigen Werte graphisch veranschaulicht werden.

a) Auswertung der Papierelektrophorese bei 35 ausgeprägt Fettleibigen

Eiweiß- fraktionen	im Normbereich			Normal- streuung	$\bar{x}$	u	p
	unterhalb		oberhalb				
Gesamteiweiß	4(11%)	30(86%)	1(3%)	6,5-8,0	7,1	-	-
Albumine	24(68%)	9(26%)	2(6%)	53,9 $\pm$ 2,75	48,8	10,97	<1%
α_1 -Globuline	8(23%)	15(43%)	12(34%)	5,0 $\pm$ 0,39	5,4	0,61	>5%
α_2 -Globuline	2(6%)	11(31%)	22(63%)	8,1 $\pm$ 1,17	9,9	9,10	<1%
β -Globuline	1(3%)	7(20%)	27(77%)	12,5 $\pm$ 1,28	15,3	12,94	<1%
γ -Globuline	7(20%)	21(60%)	7(20%)	20,1 $\pm$ 1,94	20,6	1,53	>5%

Während das Gesamteiweiß im Normbereich liegt, zeigen sich innerhalb der einzelnen Eiweißfraktionen zum Teil auffällige Abweichungen von der Norm.

Besonders die Albumine sind deutlich gegenüber der Norm verringert, während die beta- und die alpha-2-Globuline bei der überwiegenden Zahl der Untersuchten erheblich vermehrt sind. Dagegen zeigen die gamma-Globuline keine auffallenden Veränderungen.

b) Die übrigen Laboratoriumswerte sollen in den folgenden Abbildungen in Form einer Synopse veranschaulicht werden.

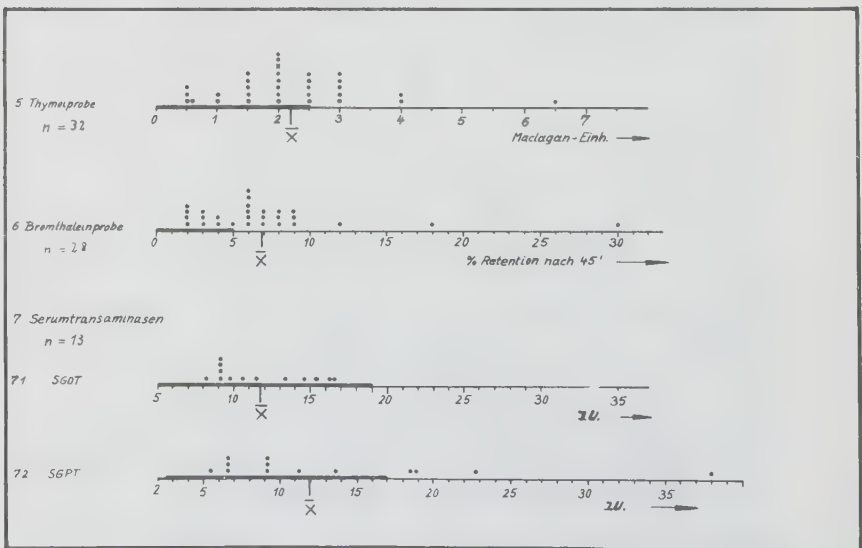
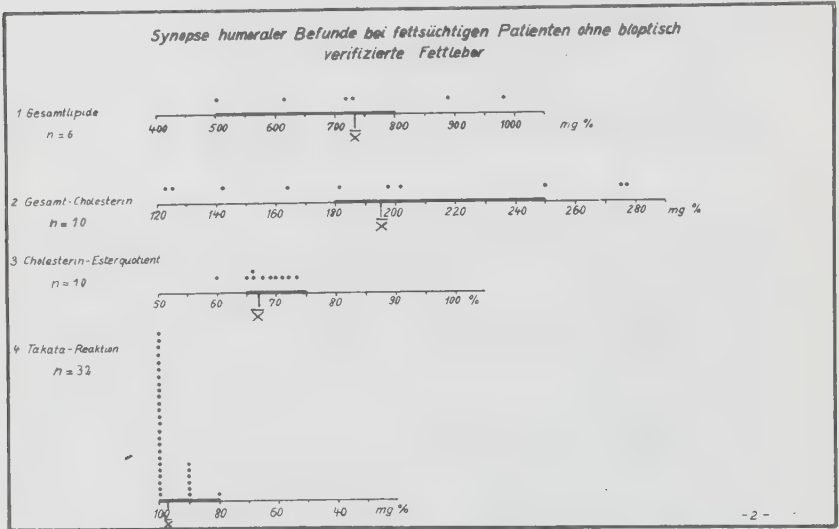


Abb. 6u.7 Auf den Geraden sind die Dimensionen der entsprechenden Laboratoriumswerte aufgetragen. Der jeweilige Normbereich wird durch Verstärkung des Striches hervorgehoben. Jeder Punkt entspricht dem Laboratoriumswert eines Patienten (n = Gesamtzahl der untersuchten Patienten; $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel sämtlicher Untersuchungswerte).

Zusammenfassung

1. Die nur bei sechs Fällen bestimmten Gesamtlipide streuen erheblich. Der Mittelwert liegt jedoch im Normbereich.
2. Auch die Höhe des Gesamtcholesterins, das bei zehn Fällen bestimmt wurde, zeigt eine auffallende Streuung, wobei der Mittelwert im Normbereich liegt.
3. Der Cholesterin-Esterquotient liegt bei den gleichen Fällen durchweg im Normbereich.
4. Auch die Takata-Reaktion ergab bei keinem von 32 untersuchten Fällen ein pathologisches Ergebnis.
5. Die Thymolprobe zeigt bei acht von 32 untersuchten Fällen ein positives Ergebnis, wodurch der Mittelwert in den oberen Normbereich zu liegen kommt.
6. Die Bromthaleinprobe zeigt bei 28 untersuchten Fettleibigen in 18 Fällen eine nur wenig über die Norm verzögerte Ausscheidung. Der Mittelwert liegt demnach mit 6,9% Retention im schwach pathologischen Bereich.
7. Die Serumtransaminasen wurden bei 13 Fettleibigen bestimmt.
 - a) Die SGOT liegt bei allen Fällen im Normbereich.
 - b) Auch die SGPT liegt bis auf vier nur schwach pathologische Werte im Normbereich und somit auch der Durchschnittswert.

Diskussion

Bei diesen ausgeprägt Fettleibigen, bei denen eine mögliche Fettleber bioptisch nicht ausgeschlossen wurde, zeigen sich nur sehr spärliche humorale Veränderungen, die auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion hinweisen könnten. Die gefundenen Abweichungen von der Norm sind jenen bei den adipösen Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber gefundenen sehr ähnlich, nur sind sie weniger stark ausgeprägt.

Die hauptsächlichsten Veränderungen zeigen sich auch hier wieder in der Zusammensetzung der Serumeiweißfraktionen, nämlich in einer Verminderung der Albumine bei deutlicher Vermehrung der beta- und alpha-2-Globuline. Über die Serumfette lassen sich keine sicheren Aussagen machen, da die erhaltenen Werte zu sehr streuen. Auffällig ist weiterhin die leichte Neigung des Thymoltrübungstests zu pathologischen Werten, was mit den vermehrten Lipoproteinen in Verbindung gebracht werden kann (254, 330).

Die leicht verringerte Bromthaleinclearance ist ein Hinweis auf eine beginnende Funktionseinschränkung der Leber.

Die Serumtransaminasen sind erwartungsgemäß völlig normal, da für eine ausgedehnte Leberschädigung, die mit Gewebszerfall einhergeht, keinerlei Anhalt vorliegt.

Diese Ergebnisse decken sich demnach in allen Punkten mit denen von ZELMAN (332), RIES (254), KREBS et al. (175), LEIPOLD et al. (194) (s.S.73f.).

Die somit insgesamt kargen Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen bei ausgeprägt Fettleibigen, die nach den Ergebnissen unserer zuvor geschilderten Untersuchungen aufs höchste fettleberverdächtig sind, zeigen uns wiederum eindringlich, daß die eindeutige Diagnose der Fettleber letztlich allein mit Hilfe der Leberbiopsie gesichert werden kann.

3. Untersuchungen über die Nebennierenrindenfunktion bei Fettsüchtigen

Zum Abschluß sollen noch die bei 31 stark fettleibigen Probanden - darunter 12 mit biopsisch gesicherter Fettleber - bestimmten Metaboliten der Nebennierenrindenhormone im Harn wiedergegeben werden.

Zunächst soll in einer Übersicht die Zusammensetzung des Kollektivs nach Alter, Geschlecht und Grad der Fettleibigkeit gezeigt werden:

Geschlecht	Grad der Fettlbgk.	Dezennien						SUMME
		2.	3.	4.	5.	6. und darüber		
männlich	leicht	-	1	1	-	-	-	2
	mittel	2	3	1	-	-	-	6
	stark	-	4	3	1	2	-	10
SUMME		2	8	5	1	2	-	18
weiblich	leicht	-	-	-	-	-	-	-
	mittel	-	-	-	-	-	-	-
	stark	2	5	3	2	-	1	13
SUMME		2	5	3	2	-	1	13
Insgesamt:		4	13	8	3	2	1	31

Es fällt auf, daß jüngere Jahrgänge vorherrschen. Beim weiblichen Geschlecht findet man nur stark Fettleibige, diese überwiegen auch bei den Männern.

Die Steroidbestimmung erfolgte nach den Angaben von ZIMMERMANN et al. (336, 337) an drei aufeinanderfolgenden Tagen aus dem 24-Stunden-Sammelurin. Es wurde die mittlere Ausscheidung von drei Tagen bestimmt und die Werte zu den von ZIMMERMANN angegebenen alters- und geschlechtsabhängigen Normbereichen in Beziehung gesetzt.

Die folgende Übersicht zeigt die bei den untersuchten Fettsüchtigen gefundene Ausscheidungshöhe der 17-Ketosteroide und der Gesamtcorticoide im Harn.

NNR-Metaboliten im Harn	unterhalb d. Normaus- scheidung	unterer oberer Normbereich		oberhalb d. Normaus- scheidung	SUMME
17-Keto- steroidoide	3 (10%)	22 (71%)	5 (16%)	1 (3%)	31(100%)
Gesamt- corticoide	2 (6%)	7 (23%)	19 (61%)	3 (10%)	31(100%)

Es zeigt sich, daß die Ausscheidung der 17-Ketosteroide beim größten Teil der untersuchten Fälle im Normbereich und hier vorwiegend im unteren Teil desselben liegt.

Bei den Gesamtcorticoiden liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Auch hier liegt jedoch die Ausscheidung zum weitest- aus größten Teil innerhalb der Normgrenzen, doch ist eine deutliche Verlagerung in den oberen Normbereich nicht zu verkennen.

Diskussion

Diese teilweise normalen Befunde scheinen gegen das Vorliegen eines Hypercortizismus beim Adipösen zu sprechen. Sie stimmen mit den Befunden von LOHMEYER et al. (198) und COHEN (54) überein, die bei Adipösen ebenfalls eine völlig normale Ausscheidung von 17-Ketosteroiden nachweisen konnten. Dies läßt sich möglicherweise damit erklären, daß die 17-Ketosteroide als Metaboliten einer Vielzahl ketogener Steroidhormone schwerlich eine tatsächliche Inkretionssteigerung besonders der Glucocorticoide anzuzeigen vermögen (198). Dagegen scheint die Tendenz der Gesamtcorticoide zu leicht erhöhten Werten als Ausdruck eines bestehenden Hypercortizismus zu werten sein.

Das tatsächliche Vorliegen einer übersteigerten Nebennierenrindenfunktion konnten SCEMAS und PATTEE (265) durch Bestimmung des Stoffwechselumsatzes von Cortisol bestätigen.

Zu gleichen Ergebnissen kamen auch KARL und RAITH (163), SIMKIN (280), MLYNAREK et al. (218) und in jüngster Zeit SCHTEINGART et al. (274) (ausführliche Beschreibung auf S.25f.).

Dieser Hypercortizismus bewirkt seinerseits durch "glycophile" Umstellung des gesamten Stoffwechsels eine Überlastung des Inselsystems, das zunächst mit einem reaktiven Hyperinsulinismus reagiert, dessen Folge eine diabetische Stoffwechselentgleisung sein kann.

VAGUE et al. (301) nehmen bei Fettsüchtigen vom "type androïde" einen direkten Einfluß des Hypercortisolismus auf die Abspaltung einer fettgewebswirksamen Insulinaktivität in der Leber an, die darüberhinaus für den "prädiabetischen Hyperinsulinismus" verantwortlich ist.

D. Zusammenfassende Darstellung sämtlicher Untersuchungsergebnisse

Die klinisch häufig beobachtete Koinzidenz von Fettsucht, Fettleber und latentem Diabetes konnte an einem größeren klinischen Untersuchungsmaterial bestätigt werden.

Der auffällig große Anteil ausgeprägt Adipöser an dem untersuchten Kollektiv von Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber erweist sich bei Vergleich mit einem alters- und geschlechtsgleichen Kollektiv von Fällen mit bioptisch ausgeschlossener Fettleber als außerordentlich kennzeichnend für das Fettleberkollektiv.

Innerhalb des Fettleberkrankenguts finden sich ferner bei den ausgeprägt Fettleibigen überzufällig gehäuft schwergradige Steatosen, während bei den Norm- und nur leicht Übergewichtigen die leichteren Grade der Fettleber überwiegen. Somit besteht offenbar eine auffällige Korrelation zwischen Ausmaß von Fettleibigkeit und Fettleber.

Weiterhin zeigt sich innerhalb der untersuchten Fettleberfälle eine auffällige Häufung von pathologischen, für eine latent-diabetische Stoffwechsellage pathognomonischen Blutzuckerkurven nach intravenöser Tolbutamidbelastung.

Auch hier fällt eine enge Beziehung der pathologischen Testausfälle zu den schweren Graden der Steatose und der Fettleibigkeit auf. Die Häufigkeit des Vorliegens eines latenten Diabetes ist am größten bei Kombination von ausgeprägter Fettleibigkeit und massiver Steatose, die in fast einem Viertel unseres untersuchten Krankenmaterials gegeben ist. Doch auch bei erheblicher Fettleibigkeit und nicht massiver Steatose und im umgekehrten Falle findet sich ein latenter Diabetes weit häufiger als bei Normgewichtigkeit und nur leichtgradiger Steatose.

Der für das Schicksal des Kranken prognostisch so wichtige Übergang der Steatose in eine Fettzirrhose über reaktiv-mesenchymale Umbauvorgänge scheint nach unseren Untersuchungen weder durch die Adipositas noch durch das latent-diabetische Stoffwechselverhalten gefördert zu werden, wenn auch ein enger Zusammenhang zwischen Ausmaß der Steatose und mesenchymalen Umbauvorgängen bei den untersuchten Fällen zu beobachten ist. Es wird vermutet, daß die durch Adipositas

und latentem Diabetes verursachte hochgradige Steatose gegen andere Noxen, die im Rahmen unserer Untersuchungen nicht berücksichtigt werden konnten, in verstärktem Maße anfällig wird. Diese Noxen führen dann sekundär zu den beobachteten entzündlichen Umbauvorgängen, die schließlich mit der Fettzirrhose und deren deletären Folgen ein irreversibles Endstadium erreichen.

Untersuchungen über humorale Veränderungen bei klinisch ausgeprägt Fettleibigen, bei denen in überwiegender Zahl Steatosen schweren Grades bioptisch verifiziert werden konnten, erbrachten ein insgesamt spärliches Ergebnis.

Trotz des morphologisch auffälligen Bildes massiver Verfettung weisen weder die sogenannten Leberfunktionsproben noch die Bestimmung der Serumtransaminasen auf eine bedeutsame Einschränkung der Leberfunktion hin. Allein die verringerte Bromthaleinclearance und Verschiebungen im Serum-eiweißspektrum, die sich in einer Verminderung der Albumine bei Vermehrung besonders der beta- und alpha-2- Globuline zeigen, können gehäuft beobachtet werden. Während diese Verschiebungen der Serumeiweißfraktionen auf Veränderungen der Serumlipide zurückgeführt werden können, wird die gleichfalls häufig beobachtete leichte Erhöhung der gamma-Globuline als Hinweis auf beginnende entzündliche Umbauvorgänge gewertet, was dem histologischen Bild durchaus entspricht.

Qualitativ ähnliche Veränderungen, jedoch etwas weniger stark ausgeprägt, zeigen sich bei klinisch Fettleibigen, bei denen eine Steatose der Leber bioptisch nicht ausgeschlossen werden konnte, wenngleich diese nach unseren vorgenannten Untersuchungen als im höchsten Grade fettleberverdächtig zu bezeichnen sind.

Somit bleibt die endgültige Diagnose einer Fettleber in jedem Falle dem histologischen Befund vorbehalten, wenn auch der Verdacht auf eine Fettleber häufig nach dem klinischen Aspekt und gewissen humoralen Veränderungen geäußert werden kann.

Die abschließende Bestimmung der Metaboliten der Nebennierenrindenhormone im Urin ausgeprägt Fettleibiger ergibt eine auffällige Verschiebung der Gesamtcorticoidausscheidung in den oberen Normbereich und darüber, während sie bei den 17-Ketosteroiden vermißt wird. Gemeinsam mit den Ergebnissen anderer Autoren wird hiernach auf einen Hypercortizismus bei

Adipositas geschlossen, der aufgrund der "glycophilen" Umstellung des Stoffwechsels durch Überlastung des Inselsystems die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechselentgleisung fördern kann.

Selbstverständlich bedürfen derartige an klinischem Material gewonnene Resultate der Kontrolle weiterer Untersuchungen, da die Ergebnisse einer Klinik nicht ohne weiteres verallgemeinert werden können.

III. Tabellen - Anhang

Tabelle 1

Geschlechtsverteilung in den Kollektiven mit bioptisch gesicherter und bioptisch ausgeschlossener Fettleber

Geschlechtsverteilung		bioptisch erwiesene Fettleber	bioptisch ausgeschlossene Fettleber	SUMME
männlich	%	90	89	397
	n_{ij}	269	128	
	e_{ij}	268,8	128,2	
weiblich	%	10	11	46
	n_{ij}	31	15	
	e_{ij}	31,2	14,8	
SUMME		300	143	443
f = 1 $\chi^2 = 0,01$ (mit Yate'scher Korrektur) p > 5%				

Tabelle 2

Altersverteilung in den Kollektiven mit bioptisch gesicherter und bioptisch ausgeschlossener Fettleber

Altersklassen		bioptisch erwiesene Fettleber	bioptisch ausgeschlossene Fettleber	SUMME
bis unter 30 Jahre	%	5	8	28
	n_{ij}	16	12	
	e_{ij}	19,0	9,0	
30 bis unter 50 Jahre	%	39	45	181
	n_{ij}	117	64	
	e_{ij}	122,6	58,4	
50 Jahre und darüber	%	56	47	234
	n_{ij}	167	67	
	e_{ij}	158,5	75,5	
SUMME		300	143	443
f = 2 $\chi^2 = 3,64$ p > 5%				

Tabelle 3

Vergleich der Gewichtsverteilung (gemäß dem Index der Körperfülle nach SCHALL) der tolbutamidgetesteten Patienten und der nichtgetesteten aus dem Kollektiv der 300 Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber.

Index der Körperfülle n. SCHALL		Pat. mit biopt.ges. Fettleber		SUMME
		ohne Tolbutamid- test	mit Tolbutamid- test	
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	% n_{ij} e_{ij}	37 75 63,6	20 20 31,4	95
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	39 78 79,1	41 40 38,9	118
Über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	% n_{ij} e_{ij}	24 48 58,3	39 39 28,7	87
SUMME		201	99	300
$f = 2$ $\chi^2 = 11,68$ $p < 1\%$				

Tabelle 4

Vergleich der Kollektive tolbutamidgetesteter Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber und Stoffwechselgesunder ohne klinischen Verdacht auf Fettleber hinsichtlich der Geschlechtsverteilung.

Geschlechtsverteilung		Stoffwechselges. ohne klin. Verd. auf Fettleber	bioptisch gesicherte Fettleber	SUMME
männlich	%	80	88	147
	n_{ij}	60	87	
	e_{ij}	63,4	83,6	
weiblich	%	20	12	27
	n_{ij}	15	12	
	e_{ij}	11,6	15,4	
SUMME		75	99	174
f = 1 $\chi^2 = 1,46$ (mit Yate'scher Korrektur) p > 5%				

Tabelle 5

Vergleich der Kollektive tolbutamidgetesteter Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber und Stoffwechselgesunder ohne klinischen Verdacht auf Fettleber hinsichtlich der Altersverteilung.

Altersklassen		Stoffwechselges. ohne klin. Verd. auf Fettleber	bioptisch gesicherte Fettleber	SUMME
bis unter 30 Jahre	%	35	6	32
	n_{ij}	26	6	
	e_{ij}	13,8	18,2	
30 bis unter 50 Jahre	%	48	38	74
	n_{ij}	36	38	
	e_{ij}	31,9	42,1	
50 Jahre und darüber	%	17	56	68
	n_{ij}	13	55	
	e_{ij}	29,3	38,7	
SUMME		75	99	174
f = 2 $\chi^2 = 35,87$ p < 1%				

Tabelle 6

Vergleich der Kollektive tolbutamidgetesteter Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber und Stoffwechselgesunder ohne klinischen Verdacht auf Fettleber hinsichtlich der Gewichtsverteilung gemäß dem Index der Körperfülle nach SCHALL.

Index der Körperfülle n. SCHALL		Stoffwechselges. ohne klin. Verd. auf Fettleber	bioptisch ge- sicherte Fettleber	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	%	84	20	83
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$	63 35,8	20 47,2	
1,11 - 1.25 leichte Fett- leibigkeit	%	12	41	49
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$	9 21,1	40 27,9	
über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	%	4	39	42
	$\frac{n_{ij}}{e_{ij}}$	3 18,1	39 23,9	
SUMME		75	99	174
$f = 2$ $\chi^2 = 70,75$ $P < 1\%$				

Tabelle 7

Berechnung der standardisierten Erwartungswerte für die Beziehung von Körperfülle und Tolbutamidtestergebnis nach Aufteilung des Kollektivs in Fälle mit nicht-massiver und mit massiver Fettleber (s. Tabelle 20 im Text).

a) bei nicht-massiver Fettleber

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)		Index der Körperfülle nach SCHALL			SUMME
		bis 1,10 leichtes Untergew.u. Normgewicht	1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	
normal	n_{ij}	6	17	3	26
	e'_{ij}	6,8	12,1	7,2	
fraglich patho- logisch	n_{ij}	0	4	3	7
	e'_{ij}	1,8	3,2	1,9	
patho- logisch	n_{ij}	12	11	13	36
	e'_{ij}	9,4	16,7	9,9	
SUMME		18	32	19	69

b) bei massiver Fettleber und Fettzirrhose (3 Fälle)

Tolbutamid- testergebnis (n. UNGER u. MADISON)		Index der Körperfülle nach SCHALL			SUMME
		bis 1,10 leichtes Untergew.u. Normgewicht	1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	
normal	n_{ij}	1	0	1	2
	e'_{ij}	0,1	0,5	1,3	
fraglich patho- logisch	n_{ij}	1	0	2	3
	e'_{ij}	0,2	0,8	2,0	
patho- logisch	n_{ij}	0	8	17	25
	e'_{ij}	1,7	6,7	16,7	
SUMME		2	8	20	30

Berechnung der standardisierten Erwartungswerte (se_{ij}):

$$se_{ij} = e'_{ij} + e'_{ij}$$

Tabelle 8

Berechnung der standardisierten Erwartungswerte für die Beziehung von Tolbutamidtestergebnissen und dem Ausmaß der Fettleber nach Aufteilung des gesamten Kollektivs in Fälle mit ausgeprägter Fettleibigkeit (SCHALL-Index* über 1,25) und solche mit Norm- oder nur leichtem Übergewicht (SCHALL-Index bis 1,25). (s. Tab. 21 im Text)

a) für Fälle mit SCHALL-Index bis 1,25

Tolbutamid-testergebnis n. UNGER und MADISON		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
normal	n_{ij} e'_{ij}	23 20,0	1 4,0	24
fraglich patho- logisch	n_{ij} e'_{ij}	4 4,2	1 0,8	5
patho- logisch	n_{ij} e'_{ij}	23 25,8	8 5,2	31
SUMME		50	10	50

b) bei Fällen mit SCHALL-Index über 1,25

Tolbutamid-testergebnis n. UNGER und MADISON		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
normal	n_{ij} e'_{ij}	3 2,0	1 2,0	4
fraglich patho- logisch	n_{ij} e'_{ij}	3 2,4	2 2,6	5
patho- logisch	n_{ij} e'_{ij}	13 14,6	17 15,4	30
SUMME		19	20	39

Berechnung der standardisierten Erwartungswerte (se_{ij}):

$$se_{ij} = e'_{ij} + e''_{ij}$$

* SCHALL-Index: Index der Körperfülle

Tabelle 9

Berechnung der standardisierten Erwartungswerte für die Beziehung von Körperfülle und Ausmaß der Fettleber nach Aufteilung des Kollektivs in Fälle mit pathologischem Tolbutamidtestergebnis und solche mit normalem oder fraglich pathologischem Ergebnis. (s. Tab. 22 im Text)

a) bei pathologischem Tolbutamidtest

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	n_{ij} e'_{ij}	12 7,1	0 4,9	12
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	n_{ij} e'_{ij}	11 11,2	8 7,8	19
über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	n_{ij} e'_{ij}	13 17,7	17 12,3	30
SUMME		36	25	61

b) bei normalem und fraglich pathologischem Testausfall

Index der Körperfülle n. SCHALL		Parenchymverf. leichte und mittelschwere Fettleber	massive Fett- leber und Fettzirrhose	SUMME
bis 1,10 leichtes Untergew. u. Normgewicht	n_{ij} e'_{ij}	6 7,0	2 1,0	8
1,11 - 1,25 leichte Fett- leibigkeit	n_{ij} e'_{ij}	21 18,2	0 2,8	21
über 1,25 mittlere u. schwere Fett- leibigkeit	n_{ij} e'_{ij}	6 7,8	3 1,2	9
SUMME		33	5	38

Berechnung der standardisierten Erwartungswerte (se_{ij}):

$$se_{ij} = e'_{ij} + e'_{ij}$$

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 The Actuarial Society of America and the Association of Life Insurance Medical Directors.
Supplement of the Medical Impairment Study, N.Y. 1932
zit. n. H.Ch. Walker (309)
- 2 ADLERSBERG, D.: Obesity, Fat Metabolism and Diabetes.
Diabetes, N.Y. 7 (1958) 236
- 3 ANAND, B.K., J.R. BROBECK: Localization of a "Feeding Center" in the hypothalamus of the rat.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 77 (1951) 323
- 4 ANTONIADES, H.N.: Studies on the state of insulin in blood: The state and transport of insulin in blood.
Endocrinology, Springfield Ill. 69 (1961) 7
- 5 ANTONIADES, H.N., K. GUNDERSON, H.M. PYLE: Studies on the state of insulin in blood: The role of glucose in the in vivo dissociation of insulin complexes.
Endocrinology, Springfield Ill. 69 (1961) 163
- 6 ANTONIADES, H.N., K. GUNDERSON, P.M. BEIGELMAN, H.M. PYLE, J.A. BOUGAS: Studies on the state, transport, and regulation of insulin in human blood.
Diabetes, N.Y. 11 (1962) 261
- 7 APPEL, W.: Zur Kritik von Funktionsprüfungen (Insulin, Adrenalin, Glucosebelastung).
Dtsch. Arch. klin. Med. 196 (1950) 710
- 8 APPEL, W.: Körperbaustudien an Diabetikern.
Dtsch. Arch. klin. Med. 198 (1951) 172
- 9 ARENDT, E.C., C.J. PATTEE: Studies on obesity.
I. The insulin glucose tolerance curve.
J. Clin. Endocr., Springfield Ill. 16 (1956) 367
- 10 ARMSTRONG, D.B., L.I. DUBLIN, G.M. WHEATLY, H.H. MARKS: Obesity and its relation to health and disease.
J. Amer. Med. Ass. 147 (1951) 1007
- 11 BACKHAUS, O.: Fettsucht und Hypothalamus.
Med. Klin. 49 (1954) 529 u. 566
- 12 BÄNDER, A.: Zur Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die A- und B-Zellen der Langerhansschen Inseln.
in: Fortschritte der Diabetesforschung, Stuttgart 1963, S. 137
- 13 BAHNER, F.: Fettsucht und Magersucht.
in: Handb. d. Inn. Med., Bd. VII/1, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955, 4. Aufl., S. 979
- 14 BAHNER, F.: Die genetischen Bedingungen der Fettsucht.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1958, S. 252
- 15 BAHNER, F.: Über die Ursachen der Fettleibigkeit.
Internist 5 (1964) 152

- 16 BAKER, N.W., H.K. HYGAARD, W. WALTERS, J.T. PRIESTLY:
A statistical study of postoperative venous thrombosis
and pulmonary embolism: predisposing factors.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 16 (1941) 1
- 17 BANSI, H.W., I. ZIEGLER, A. MEYER-FLEMMING: Die Häufung der
Herzinfarkte seit 1948.
Med. Klin. 15 (1953) 487
- 18 BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren
Krankheiten.
Berlin 1924
- 19 BEARN, A.G., B.H. BILLING, Sh. SHERLOCK: Response of the
liver to insulin; hepatic vein catheterization studies in
man.
in: Hormonal factors in carbohydrate metabolism
Ciba Found. "Colloquia on Endocrinology" Vol. VI
London 1953, S. 250
- 20 BEAUDOIN, R., T.B. van ITALIE, J. MAYER: Carbohydrate meta-
bolism in "active" and "static" human obesity.
J. Clin. Nutr. 1 (1953) 91
- 21 BEEK, van C.C.: Embryopathia diabetica und die Diagnostik
des mütterlichen Diabetes mellitus mittels Sektion des
totgeborenen Kindes.
3. Sympos. d. Dtsch. Ges. f. Endokrinol. (Bonn 1955)
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956, S. 124
- 22 BELL, E.T.: The relation of portal cirrhosis to hemochroma-
tosis and to diabetes mellitus.
Diabetes, N.Y. 4 (1955) 435
- 23 BERG, H.H.: "Zeitgemäße Betrachtungen zum Panoramawandel
innerer Krankheiten".
Münch. med. Wschr. 17 (1954), 459
- 24 BERNHARDT, H.: Fettleibigkeit.
Stuttgart 1955
- 25 BEST, C.H., W.S. HARTROFT, C.C. LUCAS, J.H. RIDOUT: Liver
damage produced by feeding alcohol or sugar and its pre-
vention by choline.
Brit. med. J. 2 (1949) 1001
- 26 BLEULER, M.: "Psychosomatik" der Fettsucht.
Helvet. med. acta 19 (1952) 293
- 27 BÖTTNER, H., H.W. REINECKE: Leberzirrhose und Fettleiberbe-
funde in unserem Krankengut.
Med. Klin. 58 (1963) 2143
- 28 BOLLER, R., K. ÜBERRACK: Die Insulintoleranz bei Fällen von
Ikterus.
Klin. Wschr. 11 (1932) 671
- 29 BOUDOIN, A.: Études sur quelques glycémies: la glycémie ex-
perimentale.
Paris 1909

- 30 BOULIN, R., P. RAMBERT: Résultats obtenus par d'emploi du BZ 55 chez 200 malades.
in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958)
Stuttgart 1959, S. 380
- 31 BRADLEY, R.F., V. SAGILID, F.E. SCHERTENLEYB: Diabetes mellitus and liver function.
N. England J. Med. 353 (1955) 454
- 32 BRADUS, S.R.: Liver function and serum enzymes in fatty liver.
Amer. J. Med. Sc. 35 (1963) 246
- 33 BRADY, R.O., A.-M. MAMMOON, E.R. STADTMAN: The effects of citrate and coenzyme A on fatty acid metabolism.
J. Biol. Chem., Baltimore 222 (1956) 795
- 34 BROBECK, J.R.: Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions.
Physiol. Rev., Baltimore 26 (1946) 541
- 35 BROBECK, J.R., J. TEPPEKMAN, C.N.H. LONG: Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat.
Yale J. Biol. 15 (1943) 893
- 36 BROOKS, C.: Activity and the development of obesity.
Fed. Proc., Washington 5 (1946) 12
- 37 BROZEK, J., C.B. CHAPMAN, A. KEYS: Drastic food restriction: effects on cardiovascular dynamics in normotensive and hypertensive conditions.
J. Amer. Med. Ass. 137 (1948) 1569
- 38 BROZEK, J., A. KEYS: Limitations of "normal" body weight as a criterion of normality.
Science 112 (1950) 788
- 39 BRUCH, H.: Obesity in childhood: physiologic and psychologic aspects of food intake of obese children.
Amer. J. Dis. Child. 59 (1940) 739
- 40 BRÜHL, W.: Ein Beitrag zur Frage des Insulinwirkungsmechanismus. Untersuchungen an Gesunden und Leberkranken über die Wirkung des Insulins auf Blutzucker und Magensekretion.
Zbl. klin. Med. 135 (1939) 1
- 41 BURGMANN, W.: Zirrhose nach Dystrophie-Fettleber.
Gastroenterologia, Basel, Suppl. 95 (1961) 168
- 42 CAMMIDGE, P.J.: Diabetes mellitus and heredity.
Brit. Med. J. 2 (1928) 38
- 43 CAMMIDGE, P.J.: Heredity as a factor in the aetiology of diabetes mellitus.
Lancet, London 1 (1934) 393

- 44 CANESSA, I., R. LÓPEZ, S. VALIENTE, M. GARCIA DE LOS ROIS, J. VALLEJOS, E. FERRER: Investigation of the prediabetic status in obese subjects by comparing the glucose tolerance test and the glycemic curve after administration of intravenous tolbutamide.
in: 4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I Genève 1961, S. 221
- 45 CANNON, W.B., A.L. WASHBURN: An explanation of hunger.
Amer. J. Physiol. 29 (1912) 441
- 46 CAREN, R., L. CORBO: The potentiation of exogenous insulin by tolbutamide in depancreatized dogs.
J. Clin. Invest. 36 (1957) 1546
- 47 CATSCH, A.: Habitus und Krankheitsdisposition, zugleich ein Beitrag zur Körperbautypologie.
Zschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre 25 (1941) 94
- 48 CATSCH, A.: Untersuchungen über ein neues Verfahren der mehrdimensionalen Darstellung in der metrischen Körperbaudiagnostik.
Zschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre 25 (1941) 112
- 49 CAZAL, P.: Histopathologie du foie.
Paris 1953
- 50 CHAIKOFF, I.L., C.L. CONNOR, G.R. BISKIND: Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs maintained with insulin.
Amer. J. Path. 14 (1938) 101
- 51 CHAIKOFF, I.L., C.L. CONNOR: Production of cirrhosis of the liver of the normal dog by high fat diets..
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., N.Y. 43 (1940) 638
- 52 CHESLEY, L.C., H.W. SOMERS, F.H. VANN: A further follow-up study of eclampsia.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 56 (1948) 409
- 53 CHIANDUSSI, I., F. GRECO, D. INDOVINA, L. CESANO, A. VACCARINO, F. MURATORI: Fettleber und portaler Hochdruck mit präsinusoidalem Block.
Gastroenterology, Baltimore 44 (1963) 532
- 54 COHEN, H.: 17-ketogenic steroid excretion in obese children before and after weight reduction.
Brit. Med. J. 1 (1958) 686
- 55 COLWELL, A.R. jr., J.A. COLWELL, A.R. COLWELL sr.: Intrapancratic perfusion of the antidiabetic sulfonylureas.
Metabolism, N.Y. 5 (1956) 749
- 56 CONARD, V., J.R.M. FRANCKSON, P.A. BASTENIE, J. KESTEMS, L. KOVACS: Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et application cliniques.
Acta med. Belg., Bruxelles 1 (1955) 655, 727, 803
- 57 CONN, J.W.: ACTH diabetes in man. The end-organ response versus the adrenocortical response.
J. Clin. Endocrin., Springfield Ill. 10 (1950) 825

- 58 CONN, J.W.: The prediabetic state in man. Definition, interpretation, and implications.
Diabetes, N.Y. 7 (1958) 347
- 59 CONN, J.W., L.H. NEWBURGH, M.W. JOHNSTON, J.M. SHELDON:
Deranged carbohydrate metabolism in chronic infectious hepatitis.
A.M.A. Arch. Int. Med. 62 (1938) 765
- 60 CONNOR, C.L.: Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism.
Amer. J. Path. 14 (1938) 347
- 61 CONSTAM, Ch.: Über die Laennecsche Leberzirrhose.
Helvet. med. acta 10 (1943) 507
- 62 CONSTAM, G.R.: Wie diagnostiziert man Frühfälle von Diabetes mellitus?
Praxis, Bern 52 (1964) 202
- 63 CREUTZFELDT, W.: Pankreasbefunde bei Diabetikern nach Behandlung mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 841
- 64 CREUTZFELDT, W.: Klinische Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Leber.
Acta hepatosplenologica 6 (1959) 156
- 65 CREUTZFELDT, W.: Wechselseitige Beziehung zwischen Leber und Diabetes.
Ärztl. Forschg. 6 (1961) 252
- 66 CREUTZFELDT, W.: Zur Theorie des Diabetes mellitus.
Med. Klin. 2 (1963) 41
- 67 CREUTZFELDT, W., K. WILLE, H. KAUP: Intravenöse Belastung mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulinomträgern.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 2189
- 68 CURTIUS, F.: Konstitution.
in: Handb. d. Inn. Med., Bd. VI/1
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954, 4. Aufl., S.63
- 69 DANOPOULOS, E., B. ANGELOPOULOS: Vergleichende Untersuchungen über die Veränderung des Diabetes in den Vorkriegs-, Kriegs- und Nachkriegsjahren in Griechenland.
Klin. Wschr. 31 (1953) 1076
- 70 DARNAUD, Ch., P. FERRET, Y. DENARD, G. MOREAU, P. VÉREZ:
L'état fonctionnel et histologique du foie au cours du diabète par encombrement adipeux.
Arch. mal. app. digest., Paris 42 (1953) 1360
- 71 DIANZINI, M.U.: The content of adenosine polyphosphates in fatty liver.
Biochem. J., London 65 (1957) 116
- 72 DIBLE, J.H.: Degeneration, necrosis, and fibrosis in the liver.
Brit. Med. J. 1 (1951) 833

- 73 DILLON, E.S., J.M. TRAPNELL: Overweight as a contributing factor in the development of diabetes and complications. Transact. Ass. Life Insur. Med. Dir. Amer. 35 (1951) 280
- 74 DITSCHUNEIT, H., E.F. PFEIFFER, R. CUENDET, H. KOLB, Ch. WAHL, W.H. ROTT: Über die Seruminsulinwirkung bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern. in: Fortschritte der Diabetesforschung, Stuttgart 1963, S. 37
- 75 DITTRICH, H., E. SEIFERT: Zur Ätiologie und Prognose der Fettleber. Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 990
- 76 DOLL, H.: Lehrbuch der Versicherungsmedizin. Karlsruhe 1959
- 77 DUBLIN, L.L.: Fat people who lose weight live longer. Nutr. Sympos. Series 6 (1953) 106
- 78 DUBLIN, L.L., H.H. MARKS: Mortality among insured overweight in recent years. Transact. Ass. Life Insur. Med. Dir. Amer. 35 (1951) 235
- 79 DUNCAN, G.G.: Practical use of the various insulins in the management of diabetes mellitus. Metabolism, N.Y. 1 (1952) 101
- 80 DUNLOP, D.M., R.M. MURRAY LYON: A study of 523 cases of obesity. Edinburgh Med. J. 38 (1931) 561
- 81 DURLACHER, S.H., J.R. MAIER, R.S. FISHER, W. LEVITT Jr.: Sudden death due to pulmonary fat embolism in persons with alcoholic fatty liver. Amer. J. Path. 30 (1954) 633
- 82 EGER, W.: Über Trockensubstanz und Fettgehalt menschlicher Lebern. Virchows Arch. path. Anat. 312 (1944) 270
- 83 EHRLICH, J.C., J.M. RATNER: Amyloidosis of the islets of Langerhans. Amer. J. Path. 38 (1961) 49
- 84 EMBLETON, D.: Glucose tolerance curves in 500 obese cases. Brit. Med. J. 2 (1938) 739
- 85 EMBLETON, D., R.F. OGILVIE: Sugar tolerance in obese subjects: Review of 65 cases. Quart. J. Med. 28 (1935) 345
- 86 ENGELHARDT, A., K. JAHNKE, H. PILGER: Ernährungsgewohnheiten Fettsüchtiger und ihre therapeutische Beeinflussung. Med. Klin. 43 (1963) 1754
- 87 ENGLEHART, H.I., E.L. WAGNER: Gout, diabetes, and obesity, a poorly appreciated syndrome. South. M. J. 43 (1950) 51

- 88 ENSINCK, J., J. VALLANCE-OWEN: Antagonism of insulin by the albumin bound "B" chain of insulin.
Diabetes, N.Y. 12 (1963) 353
- 89 ENSINCK, J., G. COOMBS, M. NYDICK, R.H. WILLIAMS: The transport of "A" (glycyl) and "B" (phenylalanyl) chain of insulin in human serum.
Diabetes, N.Y. 12 (1963) 355
- 90 FAJANS, S.S., J.W. CONN: The approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test.
Diabetes, N.Y. 3 (1954) 296
- 91 FAJANS, S.S., J.W. CONN: The early recognition of diabetes mellitus.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 82 (1959) 208
- 92 FAJANS, S.S., J.W. CONN: Comments on the cortisone glucose tolerance test.
Diabetes, N.Y. 10 (1961) 63
- 93 FAJANS, S.S., J.W. CONN: Prediabetic conditions and early detection of diabetes.
4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète
Vol. I, Genève 1961, S. 167
- 94 FALTA, W.: Die endogene Fettsucht.
in: Handb. d. Inn. Med., Bd. IV/2
Berlin 1927, 2. Aufl., S. 1321
- 95 FELLOWS, H.H.: Studies of relatively normal obese individuals during and after dietary restrictions.
Am. J. Med. Sc. 181 (1931) 301
- 96 FRANKSON, J.R.M., H.A. OOMS, R. BELLENS, V. CONARD, P.A. BASTENIE: Physiologic significance of the intravenous glucose tolerance test.
Metabolism, N.Y. 11 (1962) 482
- 97 FRAZIER, C.H.: Tumor involving the frontal lobe alone: a symptomatic survey of 105 verified cases.
Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 35 (1936) 525
- 98 FRENCH, A.J., W. DOCK: Fatal coronary arteriosclerosis in young soldiers.
J. Amer. Med. Ass. 124 (1944) 1233
- 99 FRITZ, I.B., J.V. MORTON, M. WEINSTEIN, R. LEVINE: Studies on the mechanism of action of the sulfonylureas.
Metabolism, N.Y. 5 (1956) 744
- 100 FROESCH, E.R.: Insulin im Blut: durch Insulin-Antikörper hemmbare und nicht hemmbare Insulinaktivität und ihre physiologische Bedeutung.
in: Fortschritte der Diabetesforschung
Stuttgart 1963, S. 30
- 101 FÜHR, J., R. MEINECKE: Die klinische Bedeutung von Serum-Eiweissuntersuchungen bei Diabetikern.
Medizinische, Stuttgart 2 (1953) 1677

- 102 GASTINEAU, C.F.: Physiologic principles.
in: Symposium on obesity
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 35 (1960) 119
- 103 GEPTS, W.: Die histopathologischen Veränderungen der
Langerhansschen Inseln und ihre Bedeutung in der Fra-
ge der Pathogenese des menschlichen Diabetes.
Endokrinologie 36 (1958) 185
- 104 GEPTS, W.: Histopathologie des ilôts de Langerhans après
traitement oral du diabète.
in: III. Kongress d. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958) Stuttgart 1959, S. 255
- 105 GEPTS, W.: Die Histopathologie der Langerhansschen Inseln
bei juvenilem Diabetes, besonders in akuten Fällen.
in: Fortschritte der Diabetesforschung
Stuttgart 1963, S. 133
- 106 GERMAN, J.L.: The glucose tolerance test after cortisone
administration in obese and non-obese men.
Diabetes, N.Y. 7 (1958) 261
- 107 GERNER, G.: Zur Klinik und Pathogenese der Fettsucht.
Mat. med. Nordmark 16 (1964) 341
- 108 GOETZ, F.C., A.S. GILBERTSON, V. JOSEPHSON: Acute effects
of orinase on peripheral glucose utilization.
Metabolism, N.Y. 5 (1956) 788
- 109 GOFMAN, A., H.B. JONES: Obesity, fat metabolism, and car-
diovascular disease.
Circulation 5 (1952) 514
- 110 GOFMAN, A., H.B. JONES, T.P. LYON, F. LINDGREN,
B. STRISOWER, D. COLMAN, V. HERRING: Blood lipids
and human atherosclerosis.
Circulation 5 (1952) 119
- 111 GORDON, E.S.: Relationship between obesity and diabetes
mellitus.
Metabolism, N.Y. 11 (1962) 819
- 112 GRAHAM, R.L.: Sudden death in young adults in association
with fatty liver.
Bull. JohnsHopkins Hosp. 74 (1944) 16
- 113 GRAY, S.J., W. HOOK, J.L. BATTY: Liver function studies
in diabetes mellitus.
Ann. Int. Med. 24 (1946) 72
- 114 GROSSE-BROCKHOFF, F.: Obesitas als Stoffwechselproblem.
Helvet. med. acta 19 (1952) 271
- 115 GROSSE-BROCKHOFF, F.: Die Bedeutung der Adipositas als
Krankheitsursache, ihre Therapie und Prophylaxe.
Dtsch. med. Wschr. 12 (1953) 399
- 116 GROS, H., G. HENNEMANN: Leberbiopsische Befunde bei ehe-
maligen Dystrophikern.
Med. Klin. 54 (1959) 1007.

- 117 GUNDERSON, K., H. ANTONIADES: Biological activity of blood insulin complexes examined by rat diaphragm tissue assay.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., N.Y. 104 (1960) 411
- 118 GURNEY, R.: The hereditary factor in obesity.
Arch. Intern. Med., Chicago 55 (1936) 557
- 119 GYÖRGY, P., H. GOLDBLATT: Further observations on the production and prevention of dietary hepatic injury in rats.
J. Exp. Med., N.Y. 89 (1949) 245
- 120 HAAS, E.: Über die Beziehungen von Menarche, Körpergröße und einigen sonstigen Körperbaumerkmalen.
Med. Inaug. Diss., Berlin 1943
- 121 HABICHT, J.-P., G.R. CONSTAM: The intravenous tolbutamid response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
in: 4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète
Vol. I, Genève 1961, S. 215
- 122 HADORN, W.: Behandlungsmöglichkeiten der Fettsucht.
Schweiz. med. Wschr. 84 (1954) 575
- 123 HAMBURGER, W.W.: Emotional aspects of obesity.
Med. Clin. North America 35 (1951) 483
- 124 HAMPERL, H.: Über Veränderungen von Krankheiten im Laufe der Zeiten.
Klin. Wschr. 33 (1955) 247
- 125 HARTMANN, F.: Zur Pathologie der Fettleber.
Acta hepatosplenologica 10 (1963) 3
- 126 HARTMANN, F., N. FLECK: Vergleichende chemische und histologische Analysen der Leberverfettung.
Klin. Wschr. 30 (1952) 652
- 127 HARTMANN, G., L.K. WIDMER, G. CREUX, A. GREENSHER, L. KAUFMANN: Serumlipide bei 1900 berufstätigen Männern: Beziehung zu Körpergewicht, Konstitution und Blutdruck (Basler Studie).
Zschr. Kreisl.forsch. 51 (1962) 425
- 128 HARTROFT, W. S.: The locus of the beginning of dietary cirrhosis.
Transact. 8th Conferen. on Liver Injury
Josiah Macy, jr. Found. 1950, S. 126
- 129 HARTROFT, W.S., J. H. RIDOUT: Pathogenesis of the cirrhosis produced by choline deficiency.
Amer. J. Pathol. 27 (1951) 951
- 130 HARTROFT, W.S.: Islets pathology in diabetes.
Diabetes 5 (1956) 98
- 131 HARTROFT, W.S.: Pathologic anatomy from abnormal intravascular fat.
in: Diabetes, hrsg. v. R.H. Williams, New York 1960
S. 350

- 132 HASSELBLATT, A.: Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
in: Fortschritte der Diabetesforschung
Stuttgart 1963, S. 50
- 133 HASSELBLATT, A., J. SCHMIETA: Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.
Klin. Wschr. 39 (1961) 910
- 134 HELLMAN, B.: The frequency distribution of the number and volumen of the islets of Langerhans in man.
II. Studies in diabetes of adult onset
Acta path. microbiol. scand. 51 (1961) 95
- 135 HETHERINGTON, A.W.: The production of hypothalamic obesity in rats already displaying chronic hypopituitarism.
Amer. J. Physiol. 140 (1943/44) 89
- 136 HETHERINGTON, A.W., S.W. RANSON: Effects of early hypophysectomie on hypothalamic obesity.
Endocrinology, Springfield, Ill. 31 (1942) 30
- 137 HODLER, J.: Die Fettsucht, ein Zivilisationsproblem?
Praxis, Bern 45 (1958) 1070
- 138 HOENIG, J., N.L. GITTLESon: Weight gaining: a therapeutic trial with tolbutamide.
Brit. Med. J. 2 (1961) 1403
- 139 HOET, J.P.: Carbohydrate metabolism during pregnancy.
Diabetes, N.Y. 2 (1954) 1
- 140 HOET, J.P.: Prédiabète.
in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958) Stuttgart 1959, S. 524
- 141 HOLZER, H.: in: Ergebnisse der med. Grundlagenforschung.
Hrsg. K. Fr. Bauer, Stuttgart 1956
zit. n. O. Wieland (319)
- 142 HORECKER, B.L.: Pentosephosphate und Heptulosephosphat im Kohlenhydratstoffwechsel.
in: Neuere Ergebnisse aus Chemie und Stoffwechsel der Kohlenhydrate.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958, S. 29
- 143 HORN, H.D., D. AMELUNG: Die Bedeutung der Transaminasen- und Milchsäuredehydrogenase-Bestimmungen im Serum bei Leberkranken.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 619
- 144 HOUSSAY, B.A., J.C. PENHOS, E. URGOITI, N. TEODOSIO, J. APELBAUM, J. BOWKETT: The role of insulin in the action of the hypoglycemic sulfonyl compounds.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 71 (1957) 25
- 145 HUGGETT, A.St.G., D.A. NIXON: Use of glucose oxidase, peroxidase, and o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose.
Lancet, London 2 (1957) 368

- 146 HUNDLEY, J.M.: Diabetes-overweight: U.S. problems.
J. Amer. Diet. Assoc. 32 (1956) 418
- 147 ILLIG, H.: Fettsucht, Differentialdiagnose und Pathogenese.
Med. Klin. 58 (1963) 105
- 148 IVERSEN, P., K. ROHOLM: Acta med. scand. 102 (1939) 1
zit. n. Wepler, W. (315)
- 149 JACKSON, W.P.U.: Diabetic embryopathy.
in: III. Kongr. d. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958) Stuttgart 1959, S. 526
- 150 JACKSON, W.P.U.: Present status of prediabetes.
Diabetes 9 (1960) 373
- 151 JACKSON, W.P.U.: Diagnosis of prediabetes.
in: 4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète
Genève 1961, S. 177
- 152 JACKSON, W.P.U., N. WOOLF: Further studies in prediabetes.
Lancet, London 1 (1957) 614
- 153 JAHNKE, K., A. BREITBACH: Statistische Beziehung zwischen Ernährung und Arteriosklerose.
Wissenschaftl. Veröffentl. d. Dtsch. Ges. f. Ernährung. Bd. 3 Arteriosklerose und Ernährung
Darmstadt 1959, S. 170
- 154 JOPLIN, G.F., R. FRASER, K.J. KEELEY: Prednisone-Glycosuria test for prediabetes.
Lancet, London 1 (1961) 67
- 155 JORES, A., H. FREYBERGER: Die psychologischen Voraussetzungen der Fettleibigkeit.
Ärztl. Praxis, Wörishofen 14 (1962) 1 u. 3
- 156 JOSLIN, E.P., H.F. ROOT, P. WHITE, A. MARBLE: The treatment of diabetes mellitus.
Philadelphia 1952, 9th. Ed.
- 157 JUVANCZ, I.: Allgemeine Fragen der Arteriosklerose-Statistik.
Wissenschaftl. Veröffentl. d. Dtsch. Ges. f. Ernährung. Bd. 3 Arteriosklerose und Ernährung
Darmstadt 1959, S. 140
- 158 KALK, H.: Hunger als Ursache der Leberzirrhose.
Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 225
- 159 KALK, H.: Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 63 (1957) 177
- 160 KALK, H.: Zirrhose und Narbenleber.
Stuttgart 1957, 2. Aufl.
- 161 KALK, H.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 1117

- 162 KARAM, J.H., G.M. GRODSKY, P.H. FORSHAM: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay. Diabetes, N.Y. 12 (1963) 197
- 163 KARL, H.J., L. RAITH: Cortisolsekretion und Cortisolabbau-produkte im Urin bei Fettsüchtigen im Vergleich zu Normalpersonen. Klin. Wschr. 39 (1961) 702
- 164 KARLSON, P.: Biochemie. Stuttgart 1961
- 165 KEHRER, F.A.: Die konstitutionelle Vergrößerung umschriebener Körperabschnitte. Stuttgart 1948
- 166 KELLY, W.H.: Portal cirrhosis in the obese. South. Med. J. 39 (1946) 979
- 167 KEYS, A.: Human atherosclerosis and the diet. Circulation 5 (1952) 115
- 168 KEYS, A.: Diet and incidence of heart disease. Bull. Univ. Hosp., Minnesota 24 (1953) 376
- 169 KINZELMEIER, H., H. RANFT: Zur Ätiologie, Klinik und Therapie der Fettleber. Mat. med. Nordmark 16 (1964) 283
- 170 KLATSCHKIN, G.W., W.A. KREHL, K.O. CONN: The effect of alcohol on the cholin requirement. I. Changes in the rat's liver following prolonged ingestion of alcohol. J. Exp. Med., N.Y. 100 (1954) 605
- 171 KNICK, B.: Die Wirkung der Sulfonylharnstoffderivate auf die gesunde und kranke Leber. Therapie d. Monats 12 (1962) 275
- 172 KÖHLER, R.: Die Glucosebelastung als Leberfunktionsprobe. Zbl. inn. Med. 12 (1957) 458
- 173 KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden. in: Biochemisches Taschenbuch Hrsg. H.M. Rauen, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
- 174 KÜHNAU, J., C. v.HOLT: Biochemie des Diabetes. in: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten Stuttgart 1957, 2. Aufl., S. 215
- 175 KREBS, W., K. RIEDEL: Die Leberfunktion bei Adipositas unter besonderer Berücksichtigung der Fermentuntersuchungen. Dtsch. Gesd.wes. 17 (1962) 2204
- 176 KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter. Berlin 1948, 19. Aufl.
- 177 KRIEGER, K.: Die Tuberkulose in Bayern. Hrsg. Stat. Landesamt, München 1952 zit. n. Doll, H. (76)

- 178 LABHART, A.: Die Beziehung der Endokrinopathien zur Konstitution.
in: Klinik der Inneren Sekretion
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, S. 18
- 179 LABHART, A.: Diabetes und Lebensweise.
in: Klinik der Inneren Sekretion
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, S. 723
- 180 LACHNIT, V.: Die Fettleibigkeit.
Pathogenese, Klinik und Therapie.
Wien 1963
- 181 LACHNIT, V., F. REINHARDT, Chr. EBERHARTINGER:
Wien. Zschr. inn. Med. 35 (1954) 15
zit. n. Lachnit, V (180)
- 182 LACY, P.E.: Quantitative histochemistry of islets of Langerhans: insulin content and enzymatic activity of dissected beta cells.
in: 4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I
Genève 1961, S. 64
- 183 LAMBERT, Th.H., R.B. JOHNSON, G.R. PAUL: Glucose and cortisone-glucose tolerance in normal and "prediabetic" humans.
Ann. Int. Med. 54 (1961) 916
- 184 LANG, K.: Der intermediäre Stoffwechsel.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952
- 185 LANG, K.: Biochemie der Ernährung.
Darmstadt 1957
- 186 LANG, K., O.R. RANKE: Stoffwechsel und Ernährung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950
- 187 LANG, St., M.S. GOLDSTEIN, R. LEVINE: Influence of the liver on uptake of glucose by extrahepatic tissues.
Amer. J. Physiol. 177 (1954) 447
- 188 LAZARUS, S.S., B.W. VOLK: Pancreas in maturity-onset diabetes.
A.M.A. Arch. Path. 71 (1961) 44
- 189 LE CLUYSE, R.: Ponctions-biopsies hépatiques dans le diabète.
Acta gastroenterolog. Belg. 10 (1954) 685
- 190 LE COMPTE, P.M.: "Insulinitis" in early juvenile diabetes mellitus.
A.M.A. Arch. Path. 66 (1958) 450
- 191 LE COMPTE, P.M., J.C. MERRIAM: Mitotic figures and enlarged nuclei in the islands of Langerhans in man.
Diabetes, N.Y. 11 (1962) 35
- 192 LEDVINA, M.: Biochemische Befunde bei Fettsüchtigen.
Dtsch. Zschr. f. Verdauungs- u. Stoffw.krkh.,
Leipzig 22 (1962) 125

- 193 LEEVY, C.M., Ch.M. RYAN, J.C. FINEBERG: Diabetes mellitus and liver dysfunction.
Amer. J. Med. 8 (1950) 290
- 194 LEIPOLD, H., H. WÜST: Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1342
- 195 LEVINE, R., I.B. FRITZ: The relation of insulin to liver metabolism.
Diabetes, N.Y. 5 (1956) 209
- 196 LEVY, R.L., P.D. WHITE, W.D. SPROUD, C.C. HILLMAN: Overweight: its prognostic significance in relation to hypertension and cardiovascular disease.
J. Amer. Med. Ass. 131 (1946) 951
- 197 LIFE EXTENSION INSTITUTE OF NEW YORK CITY
Tabelle über das menschl. Sollgewicht in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Konstitution.
in: Wiss. Tab. Geigy, Basel 1955
- 198 LOHMEYER, G., H.A. AHLHEIM: Bestimmung der neutralen C-17-Ketosteroide bei Adipositas, lipophiler Dystrophie und anderen Stoffwechselkrankheiten.
Zschr. klin. Med. 148 (1951) 352
- 199 LOMBARDI, B., R.O. RECKNAGEL: On the pathogenesis of experimental fatty infiltration of the liver.
Fed. Proc., Washington 20 (1961) 289
- 200 LONG, C.N.H.: Endocrinal Control of Blood Sugar.
Diabetes, N.Y. 1 (1952) 3
- 201 LOUBATIÈRES, A.: L'utilisation de certaines substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré expérimental; recherches personnelles (1942-1946)
Presse méd., Paris 63 (1955) 1701
- 202 LOUBATIÈRES, A.: The mechanism of action of hypoglycemic sulfonamides.
Diabetes, N.Y. 9 (1960) 83
- 203 LOWY, C., G. BLANCHARD, D. PHEAR: Antagonism of insulin by albumin.
Lancet, London 1 (1961) 802
- 204 LYNEN, F.: Der Fettsäurezyklus.
Z. angew. Chem. 67 (1955) 463
- 205 MAC DONALD, R.A., R. SCHMID, K.G. MALLORY: Regeneration in fatty liver and cirrhosis. Autoradiographic study using tritiated thymidine.
A.M.A. Arch. Path. 69 (1960) 175
- 206 MAC LEAN, N., R.F. OGILVIE: Observation on the pancreatic islet tissue of young diabetic subjects.
Diabetes, N.Y. 8 (1959) 83

- 207 MADISON, L.L., B. COMBES, R. ADAMS, D. MEBANE, F. LECOCO:
Insulin's control of the role of the liver in the dis-
position of a glucose load in diabetic and nondiabetic
dogs.
4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I
Genève 1961, S. 598
- 208 MALLORY, F.B.: Cirrhosis of the liver.
N. England J. Med. 206 (1932) 1231
- 209 MALMROS, H.: The relation of nutrition to health:
A statistical study of the effect of war-time on arte-
riosclerosis, cardiosclerosis, tuberculosis, and dia-
betes.
Acta med. Scand. Suppl. 246 (1950) 137
- 210 MARBLE, A.: Report of clinical experience with tolbutamide
with comments regarding Carbutamide, Chlorpropamide,
and Phenylbiguanide (DBI).
in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958) Stuttgart 1959, S. 373
- 211 MASTER, A.M., L.I. DUBLIN, H.H. MARKS: The normal blood
pressive range and its clinical implications.
J. Amer. Med. Ass. 143 (1950) 1464
- 212 MAYER, J.: Glucostatic mechanism of regulation of food in-
take.
N. England J. Med. 249 (1953) 13
- 213 MEHNERT, H.: Prädiabetes.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 688
- 214 MENTZER, S.H.: A clinical study of cholecystitis and
cholelithiasis.
Surg. Gyn. Obstetr. 42 (1926) 782
- 215 MESTWERDT, D.: Prädiabetes und Früherfassung des Diabetes.
in: Fortschritte der Diabetesforschung
Stuttgart 1963, S. 154
- 216 MEYER, L.W.: Function of the liver in diabetes mellitus.
A.M.A. Arch. Int. Med. 47 (1931) 182
- 217 MIROUZE, J.: L'état du foie dans le diabète humain.
Rev. internat. hépatol. 3 (1953) 339
- 218 MLYNAREK, P., R.R. GILLIES, B. MURPHY: Cortisol production
rates in obesity.
J. Clin. Endocrinol. 22 (1962) 6
- 219 MOREAU, R., R. DEUIL, X. LENORMAND: Nouvelle classification
du diabète: le diabète Sulfamido-Sensible.
in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958) Stuttgart 1959, S. 406
- 220 MOYER, J., C. WOMACK: Glucose tolerance: II. Eveluation
of glucose tolerance in liver disease and comparison
of the relative value of three types of tolerance tests.
Arch. Int. Med., Chicago 62 (1938) 765

- 221 MÜTING, D.: Die Rolle der Leber im Eiweißstoffwechsel und der Entgiftungsfunktion bei Prädiabetes und Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 40 (1962) 105
- 222 MURPHY, R.: Obesity and diabetes mellitus.
J. Michigan Med. Soc. 55 (1956) 1209
- 223 NEEL, J.V.: Clinical detection of genetic carriers of inherited disease.
Medicine, Baltimore 26 (1947) 115
- 224 NEWBURGH, L.H.: Obesity.
Arch. Int. Med., Chicago 70 (1942) 1033
- 225 NEWBURGH, L.H.: Control of hyperglycemia of obese "diabetics" by weight reduction.
Ann. Int. Med. 17 (1942) 935
- 226 NEWBURGH, L.H., J.W. CONN: New interpretation of hyperglycemia in obese middle-aged persons..
J. Amer. Med. Ass. 112 (1939) 7
- 227 NOORDEN, C. v.: Die Fettsucht.
Wien 1900
- 228 NOORDEN, C.v., S. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.
Berlin 1927, 8. Aufl.
- 229 OBERDISSE, K., H. BLANK, K.A. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40 (1962) 446
- 230 O'DONAVAN, C.J.: A brief analysis of case with tolbutamide (D 860) in diabetic patients in the U.S.
in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958) Stuttgart 1959, S. 393
- 231 OTTO, H., A. KÖRNER: Erhöhung der Insulinaktivität des Serums in vitro durch Inkubation mit Sulfonylharnstoffen.
in: Fortschritte der Diabetesforschung
Stuttgart 1963, S. 62
- 232 PENICK, S.B., L.E. HINKLE: Depression of food intake induced in healthy subjects by glucagon.
N. England J. Med. 264 (1961) 893
- 233 PENICK, S.B., L.E. HINKLE: The effect of glucagon, phenmetrazine, and epinephrine on hunger, food intake and plasma non-esterified fatty acids.
Amer. J. Clin. Nutr., N.Y. 13 (1963) 110
- 234 PENROSE, L.S., E.M. WATSON: Sex-linked tendency in familial diabetes.
Proc. Amer. Diabetes Ass. 5 (1945) 163
- 235 PETRIDES, P.: Der latente Diabetes, seine Erkennung und Prophylaxe.
Med. Klin. 58 (1963) 70

- 236 PEZOLD, F.A.: Statistische Erhebungen über Häufigkeit und Verteilung der Arteriosklerose an dem autoptischen Material eines Berliner Universitätsklinikums. Wissenschaftl. Veröffentl. d. Dtsch. Ges. f. Ernährung
Bd. 3 Arteriosklerose und Ernährung
Darmstadt 1959, S. 162
- 237 PFEFFER, K.H., K.J. FUCHS, W. MICHEL, K.H. FOERDER:
Die Wirkung von intravenös und oral verabreichtem N1-Sulfanilyl-N2-n- butyl-carbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
Ärztl. Wschr., Berlin 12 (1957) 260
- 238 PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT, R. ZIEGLER: Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechselgesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter Belastung mit Glucose, Sulfonylharnstoffen und menschlichem Wachstumshormon. Ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes.
Klin. Wschr. 39 (1961) 415
- 239 PFEIFFER, E.F., M. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT, C.S. AHN:
Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 82 (1959) 479
- 240 PINCUS, G., P. WHITE: On the inheritance of diabetes mellitus. I. An analysis of 675 family histories.
Amer. J. Med. Sc. 186 (1933) 1
- 241 POCHE, R., K.Th. SCHUMACHER: Über die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Leberzirrhose.
Dtsch. Zschr. Verdauungskrrh. 16 (1956) 68
- 242 POMERANZE, J.: Bromsulphalein sodium retention evaluation of hepatic function in diabetes mellitus.
Metabolism, N.Y. 1 (1952) 540
- 243 POPPER, H.: Morphologic and biochemical aspects of fatty liver.
Acta hepatosplenologica 8 (1961) 279
- 244 POPPER, H., E. RUBIN, S. KRUS, F. SCHAFFNER: Postnecrotic cirrhosis in alcoholics.
Gastroenterology, Baltimore 39 (1960) 669
- 245 POPPER, H., H. ELIAS, P.B. SCANTO: Transition of fatty liver into cirrhosis.
Gastroenterology, Baltimore 28 (1955) 183
- 246 POPPER, H., P.B. SCANTO: Fatty liver with hepatic failure in alcoholics.
J. Mount Sinai Hosp., N.Y. 24 (1957) 1121
- 247 POPPER, H., F. SCHAFFNER: Die Leber-Struktur und Funktion.
Deutsche Übersetzung und Bearbeitung W. Eger und J. Haller. Stuttgart 1961

- 248 PÖTTGEN, W.: Die Fettleber. Eine klinische und laparoskopische Studie an Hand von 35 Fällen.
Med. Welt 18 (1961) 962
- 249 RANKIN, T.J., R.L. JENSON, M. DELP: Oral glucose tolerance as a test of liver function.
Gastroenterology, Baltimore 25 (1953) 548
- 250 REGLI, A.: Kombinationsformen von Laennecscher Leberzirrhose mit Diabetes mellitus, ihre Beziehungen zur Hämochromatose.
Helvet. med. acta 21 (1954) 535
- 251 REINBERG, M.H., M. LIPSON: The association of Laennecs cirrhosis with diabetes mellitus.
Ann. Int. Med. 33 (1950) 1195
- 252 RENOLD, A.E.: Pathophysiology of diabetes mellitus: II. Metabolic consequences of insulin lack.
4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I
Genève 1961, S. 39
- 253 RICKETTS, H.T., H.L. WILDBERGER, H. SCHMID: Long-term studies of the sulfonylureas in totally depancrea-tized dogs.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 71 (1957) 170
- 254 RIES, W.: Die Leber bei Fettsüchtigen.
Münch. med. Wschr. 40 (1960) 1921
- 255 RIES, W.: Einteilung der Fettsüchtigen.
Intern. prax., München 3 (1963) 467
- 256 ROBBERS, H., K. RÜMELIN: Fettleber-Zirrhose.
Acta hepatologica 3 (1955) 102
- 257 ROGERS, J., G.W. MITCHELL: The relation of obesity to menstrual disturbances.
N. England J. Med. 247 (1952) 53
- 258 ROSS, P.S.: Hypertension and arterial disease.
Ohio Med. J. 47 (1951) 639
- 259 RÜMELIN, K.: Fettleber-Zirrhose.
Acta hepatologica 2 (1961) 217
- 260 RYNEARSON, E.H.: Is obesity an endocrine problem?
Trans. Ass. Life Insur. Med. Dir. Amer. 34 (1951) 99
- 261 RYNEARSON, E.H., C.F. GASTINEAU: Obesity.
Springfield, Ill., 1949, Ed. 1
- 262 SAMAAAN, N., R. FRASER, W.J. DEMPSTER: The "typical" and "atypical" forms of serum insulin.
Diabetes, N.Y. 12 (1963) 339
- 263 SANDERS, M.J.: The effect of prednisolone on glucose tolerance in respect to age and family history of diabetes mellitus.
Diabetes, N.Y. 10 (1961) 41

- 264 SCARVAS, F., M. HÓDI, A. TISZAI, K. KOVACS: Über die Fett-leber. Eine klinisch-pathologische Analyse von 100 Fällen.
Med. Klin. 59 (1964) 648
- 265 SCENAS, P., C.J. PATTEE: Studies of adrenocortical function in obesity.
J. Clin. Endocr., Springfield, Ill. 19 (1959) 344
- 266 SCHALL, H.: Nahrungsmitteltabelle.
Leipzig 1962
- 267 SCHENK, E.G.: Ernährungszustand, Konstitution und Krankheitsdisposition.
Med. Welt 20 (1962) 1131
- 268 SCHENK, E.G., C.H. MELLINGHOFF: Der Diabetes mellitus als Volkskrankheit und seine Beziehung zur Ernährung.
Darmstadt 1960
- 269 SCHETTTLER, G.: Nahrungsfett und Atherosklerose in ethnologischer Sicht.
Medizin und Ernährung
Sonderheft: Nahrungsfett und Atherosklerose
Lochham bei München 1960, S.2
- 270 SCHETTTLER, G.: Klinik der Arteriosklerose und ihre Beziehung zur Ernährung.
Wissenschaftl. Veröffentl. d. Dtsch. Ges. f. Ernährung
Bd. 3: Arteriosklerose und Ernährung
Darmstadt 1959, S. 64
- 271 SCHEURLLEN, P.G.: Über Serumeiweißveränderungen beim Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 33 (1955) 198
- 272 SCHLIACK, V.: Prädiabetische Stadien und frühe Erkennung des Diabetes. Ergebnisse der Diabetes-Reihenuntersuchung in obesity and in Cushing diagnostische Probleme.
4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I
Genève 1961, S. 197
- 273 SCHMITT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39 (1961) 1244
- 274 SCHTEINGART, D.E., R.I. GREGERMAN, J.W. CONN: A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushing syndrome.
Metabolism, N.Y. 12 (1963) 484
- 275 SCHWIEGK, H.: Pathogenese und Therapie der Fettsucht.
Internist 1 (1960) 350
- 276 SEIDLER, I., G. STÖTTER: Drei Jahre Rastinon-Behandlung.
in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958)
Stuttgart 1959, S. 399
- 277 SEIFERT, G.: Die Diabetestypen und das Inselsystem.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1289

- 278 SELTZER, H.S., W.L. SMITH: Insulin activity in pancreatic venous blood: enhancement by glucose and some hypoglycemic agents.
Clin. Res. 8 (1960) 85
- 279 SHARKEY, T.P.: Diabetes mellitus and obesity.
Ohio Med. J. 49 (1953) 986
- 280 SIMKIN, B.: Urinary 17-ketosteroid and 17-ketogenic steroid excretion in obese patients.
N. England J. Med. 264 (1961) 974
- 281 SOSKIN, S.: Role of the endocrines in the regulation of the bloodsugar.
J. Clin. Endocr., Springfield, Ill. 4 (1944) 75
- 282 SOSKIN, S., R. LEVINE: Carbohydrate metabolism.
Chicago 1952, 2nd Ed.
- 283 SOSKIN, S., M.D. ALLWEISS, I.A. MIRSKY: Interpretation of abnormal dextrose tolerance curves occurring in toxemia in terms of liver function.
A.M.A. Arch. Int. Med. 56 (1935) 927
- 284 STAUB, H.: Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen.
Zschr. Klin. 93 (1922) 89
- 285 STEINBERG, A.G.: Heredity and Diabetes.
Eugenics Quarterly 2 (1955) 26
- 286 STEINBERG, A.G., R.M. WILDER: Study of genetics of diabetes mellitus.
Am. J. Human Genetics 4 (1952) 113
- 287 STIEGEL, G.E., B. EGLOFF: Das humorale Blutbild der biopisch verifizierten Fettleber.
Schweiz. med. Wschr. 92 (1962) 518
- 288 STIEGLITZ, E.J.: The second forty years.
Philadelphia 1946
- 289 STRØM, A., R.A. JENSEN: Mortality from circulatory disease in Norway 1940-1945.
Lancet, London 1 (1951) 126
- 290 TEPPERMAN, J., J.R. BROBECK, C.N.H. LONG: A study of experimental obesity in the rat.
J. Amer. Med. Ass. 133 (1941) 468
- 291 THALER, H.: Zur formalen Pathogenese der postinfiltrativen Leberzirrhose (Fettzirrhose).
Gastroenterologia, Basel, Suppl. ad 95 (1961) 246
- 292 THALER, H.: Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleitkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 1049
- 293 THANNHAUSER, S.J.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten.
München 1929, 1. Aufl.

- 294 THOMPSON, M.W., E.M. WATSON: Inheritance of diabetes mellitus: analysis of family histories of 1631 diabetics.
Diabetes, N.Y. 1 (1952) 268
- 295 UNGER, R.H., L.L. MADISON: The diagnostic and prognostic significance of the abnormal oral glucose tolerance test as determined by long-term follow-up studies.
Clin. Res. Proc. 2 (1957) 298
- 296 UNGER, R.H., L.L. MADISON: A new diagnostic procedure for mild diabetes.
Diabetes, N.Y. 7 (1958) 455
- 297 UNGER, R.H., L.L. MADISON: Comparison of response to intravenous administered sodium tolbutamide in mild diabetic and nondiabetic subjects.
J. Clin. Investig. 37 (1958) 627
- 298 UNGER, R.H., L.L. MADISON: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation.
Arch. Int. Med., Chicago 107 (1961) 212
- 299 UNGER, R.H., A. EISENTRAUT, M.S. McCALL, L.L. MADISON: Demonstration of hormonal status of endogenous glucagon by means of its measurement in plasma by specific radio immunologic technique.
4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I
Genève 1961, S. 63
- 300 VAGUE, J.: The degree of masculine differenciation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease.
Am. J. Clin. Nutrit. 4 (1956) 20
- 301 VAGUE, J., J.L. CODACCIONI, Ph. VAGUE: Quelles sont les modalités de l'hyperinsulinisme prédiabétique?
in: Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu
Paris 1964, S. 125
- 302 VALLANCE-OWEN, J.: Insulin antagonists.
Brit. Med. Bull. 16 (1960) 214
- 303 VALLANCE-OWEN, J.: Diabetes Mellitus-Causation.
Proc. Roy. Soc. Med., London 55 (1962) 207
- 304 VALLANCE-OWEN, J.: Antagonists of insulin.
in: Fortschritte der Diabetesforschung
Hrsg. K. Oberdisse und K. Jahnke, Stuttgart 1963, S. 10
- 305 VALLANCE-OWEN, J., M.D. LILLEY: Insulin antagonism in the plasma-albumin of obese diabetics and prediabetics.
Lancet, London 2 (1961) 806
- 306 VALLANCE-OWEN, J., G.F. JOPLIN, R. FRAZER: Tolbutamide control of diabetes mellitus.
Lancet, London 2 (1959) 584
- 307 VOLK, B.W., S.S. LAZARUS: On the relationship of pancreatic vascular lesions to the pathogenesis of maturity onset diabetes.
4e Congrès Fédérat. Internat. Diabète, Vol. I
Genève 1961, S. 74

- 308 WAIFE, S.O., L.O. BRENNER, C.M. THOMPSON: The insulin-tolerance test in cirrhosis of the liver.
Gastroenterology, Baltimore 17 (1951) 236
- 309 WALKER, H.Ch.jr.: Obesity - its complications and sequelae.
A.M.A. Arch. Int. Med. 93 (1954) 951
- 310 WARKANY, J., G.M. GUEST, W.A. COCHRANE: Discordant monozygotic twins, diabetes mellitus, and obesity.
Am. J. Dis. Child 89 (1955) 689
- 311 WEICKER, H., H. LAU: Die Gesamtlipoprotein- und Phospholipoproteinverhältnisse beim Diabetes mellitus.
Ärztl. Wschr. 11 (1956) 29
- 312 WEINHOUSE, S., B. FRIEDMAN, G.A. REICHARD: Effects of insulin on hepatic glucose production and utilization.
Diabetes, N.Y. 12 (1963) 17
- 313 WEISSBECKER, L.: Neuere Erkenntnisse über die Pathogenese der Cushing-Krankheit.
Med. Klin. 58 (1963) 1253
- 314 WEITHALER, K.: Der intravenöse Rastinontest bei der Fettleber.
Wien. med. Wschr. 114 (1964) 79
- 315 WEPLER, W.: Zur Differentialdiagnose der Leberkrankheiten am Leberpunktat.
Internist 3 (1962) 7
- 316 WEST, K.M.: Comparison of the hyperglycemic effects of glucocorticoids in human beings; the effect of heredity on responses to glucocorticoids.
Diabetes, N.Y. 6 (1957) 168
- 317 WEWALKA, F.: Pathogenese und Klinik der Leberverfettung.
Med. u. Ern. 2 (1964) 73
- 318 WIELAND, O.: Wechselbeziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel.
in: Neuere Ergebnisse aus Chemie und Stoffwechsel der Kohlenhydrate
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958, S. 86
- 319 WIELAND, O.: Störungen der biochemischen Regulation von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beim Diabetes.
(Referat) in: III. Kongr. Internat. Diabet. Federat.
(Düsseldorf 1958)
Stuttgart 1959, S. 20
- 320 WIELAND, O., D. REINWEIN, F. LYNEN: Biochemical problems of lipids.
Ed. G. Popják u. E. le Breton
London 1955, S. 155 zit. n. O. WIELAND (319)
- 321 WILDHIRT, E.: Leberdegeneration und chronische Hepatitis.
Acta hepatosplenol. 2 (1962) 245

- 322 WILENS, S.L.: Bearing of general nutritional states on atherosclerosis.
A.M.A. Arch. Int. Med., 79 (1947) 129
- 323 WILENS, S.L.: The resorption of arterial atheromatous deposits in wasting disease.
Am. J. Path. 23 (1947) 793
- 324 WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology.
Philadelphia 1962, 3rd Ed.
- 325 WOLDMAN, E.E., D. FISHMAN, A.J. SEGAL: Relation of fibrosis of the pancreas to fatty liver and/or cirrhosis.
J. Amer. Med. Ass. 169 (1959) 1281
- 326 WRENSHALL, G.A.: Assays for insulin in the pancreas.
in: Diabetes (ed. R.H. Williams)
New York 1960, S. 436
- 327 WRENSHALL, G.A., A. BOGACH, R.C. RITCHIE: Extractable insulin of pancreas, correlation with pathological and clinical findings in diabetic and non diabetic cases.
Diabetes, N.Y. 1 (1952) 87
- 328 WRÓBLEWSKI, F., J.S. LaDUE: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) in hepatic disease; a preliminary report.
Ann. Int. Med. 45 (1956) 801
- 329 WÜST, G.: Häufigkeiten und Komplikationen der Magen- und Duodenalgeschwüre, untersucht am Sektionsgut der Jahre 1930-1949.
Zschr. inn. Med., Leipzig 7 (1952) 789
- 330 WUHRMANN, F., Ch. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Zürich 1957, 3. Aufl.
- 331 YUDKIN, J.: Diet and coronary thrombosis. Hypothesis and fact.
Lancet, London 2 (1957) 155
- 332 ZELMAN, S.: The liver in obesity.
A.M.A. Arch. Int. Med. 90 (1952) 141
- 333 ZIEVE, L.: Jaundice, hyperlipemia, and hemolytic anemia, a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.
Ann. Int. Med. 48 (1958) 471
- 334 ZIMMERMANN, H.J., F.G. McMURRAY, H. RAPPAPORT, L.K. ALPERT: Studies of the liver in diabetes mellitus.
I. Structural and functional abnormalities.
J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 36 (1950) 912
- 335 ZIMMERMANN, H.J., F.G. McMURRAY, H. RAPPAPORT, L.K. ALPERT: II. The significance of fatty metamorphosis and its correlation with insulin sensitivity.
J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 36 (1950) 922

- 336 ZIMMERMANN, W., H.U. ANTON, D. PONTIUS: Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m-Dinitrobenzol.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 289 (1952) 91
- 337 ZIMMERMANN, W., D. PONTIUS: Zur Mikrobestimmung der neutralen 17-Ketosteroide.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 297 (1954) 157
- 338 ZÖLLNER, H.: Fettsucht.
in: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten
Stuttgart 1957, 2. Aufl., S. 57

Lebenslauf

Am 15. April 1940 wurde ich als Sohn von Dr. Hans Heckmann und seiner Ehefrau Maria in Ludwigshafen a. Rhein geboren.

Ab Frühjahr 1946 besuchte ich nacheinander die Volksschulen in Daisbach (Kreis Sinsheim) und in Ludwigshafen a. Rhein. Im Frühjahr 1951 trat ich in das Neusprachliche Gymnasium in Ludwigshafen a. Rhein ein. Nach einem Wohnortwechsel meiner Eltern im November 1953 setzte ich meine Ausbildung im neusprachlichen Zweig des Staatlichen Gutenberg-Gymnasiums in Mainz fort.

Nach Ablegung der Reifeprüfung im Frühjahr 1960 an diesem Gymnasium begann ich im Sommersemester 1960 an der Johannes Gutenberg-Universität das Studium der Medizin.

Ende des Wintersemesters 1960/61 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach fünf vorklinischen Semestern im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung (Physikum).

Den klinischen Teil des Studiums der Medizin setzte ich ab Wintersemester 1962/63 an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz fort.

Im September 1963 übertrug mir Herr Professor Dr. Knick das Thema der vorliegenden Inaugural-Dissertation zur Bearbeitung.

Das Medizinische Staatsexamen bestand ich im Januar 1966 an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz.

